(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월01일
(11) 등록번호 10-2725741
(24) 등록일자 2024년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/54 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/54 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7022838
(22) 출원일자(국제) 2017년01월13일
심사청구일자 2022년01월12일
(85) 번역문제출일자 2018년08월08일
(65) 공개번호 10-2018-0097749
(43) 공개일자 2018년08월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/013323
(87) 국제공개번호 WO 2017/123860
국제공개일자 2017년07월20일
(30) 우선권주장
62/278,122 2016년01월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP02025676 A1
US20100056518 A1
WO2016010950 A1

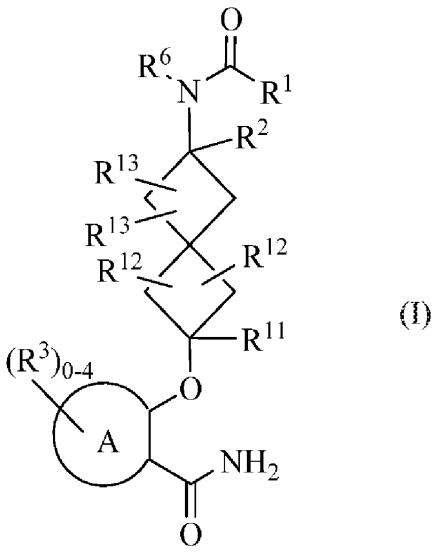
(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
스미스 2세, 레온 엠.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
라드지아타, 블라디미르
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 성다은

(54) 발명의 명칭 **ROCK의 억제제로서의 스피로헵탄 살리실아미드 및 관련 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(I)

여기서 모든 가변기는 본원에 정의된 바와 같다. 이들 화합물은 선택적 ROCK 억제제이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 이를 사용하여 심혈관, 평활근, 종양성, 신경병리학적, 자가면역, 섬유화 및/또는 염증성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4427 (2013.01)
C07D 213/62 (2013.01)
C07D 231/12 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/12 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)

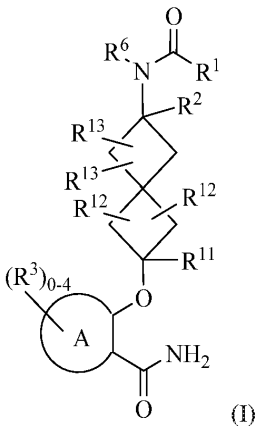
(72) 발명자
델루카, 인다와티
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 헌터스 리지 드라이브 9
핀토, 도널드, 제이., 피.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
오르와트, 마이클 제이.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
딜거, 앤드류 케이.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
파비세티, 쿠마르 발라샨무가
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
양, 우
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
쇼, 스콧 에이.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
글런즈, 피터 더블유.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스퀍 컴퍼니 내
판다, 마노란잔
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 라인 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(I)

여기서

고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-3개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

R^2는 H이고;

R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH_2$, C_{3-6} 카르보사이클, 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되거나;

또는 R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^6은 각 경우에, H이고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, -NHCO-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2-C_{3-10} 카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^{11}은 H이고;

R^{12} 및 R^{13}은 H이고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ $(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌

-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(C_{1-4} 알킬), -R^c, COR^c, CO_2R^c, 및 CONHR^{c}로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

R^c는 각 경우에, 독립적으로 -$(CH_2)_n$-C_{3-6} 시클로알킬, -$(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -$(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

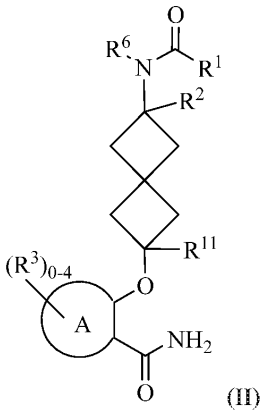
R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, NH(C_{1-4} 알킬), N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 -NHCO(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(II)

여기서

고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^1은 NR^5R^5, OR^5, -$(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 S(O)$_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 -$(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

R^2는 H이고;

R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, -$CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -SO_2NH_2, C_{3-6} 카르보사이클, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(C_{1-4} 알킬), -N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CH_2O(C_{1-4} 알킬), CH_2CO_2H, CH_2CO_2(C_{1-4} 알킬), C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되거나;

또는 R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^6은 각 경우에, H이고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, -NHCO-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n SO_2-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^{11}은 H이고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들

이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

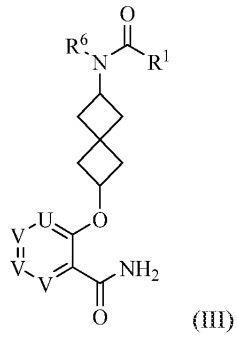
R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(III)

여기서

U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고; 단 U 및 3개의 V는 모두 함께 2개 이하의 질소 원자를 나타내고;

R^1은 NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n-$4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, C_{3-6} 카르보사이클, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클, 및 4- 내지

10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되거나;

또는 R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^6은 각 경우에, H이고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, -NHCO-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n SO_2-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$

알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

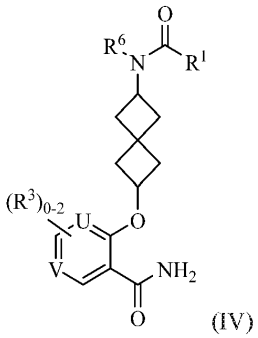
R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(IV)

여기서

U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되며; 단 U 및 V 중 적어도 1개는 N이고;

R^1은 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$5- 내지 14-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

R^6은 각 경우에, H이고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$,

$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-NHCO-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $C(O)-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, $C(O)O-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2-C_{3-10} 카르보사이클, SO_2-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

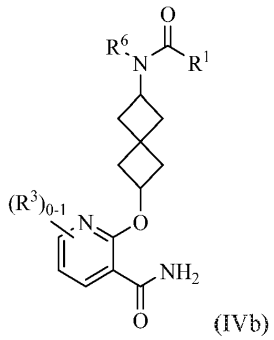
R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 5

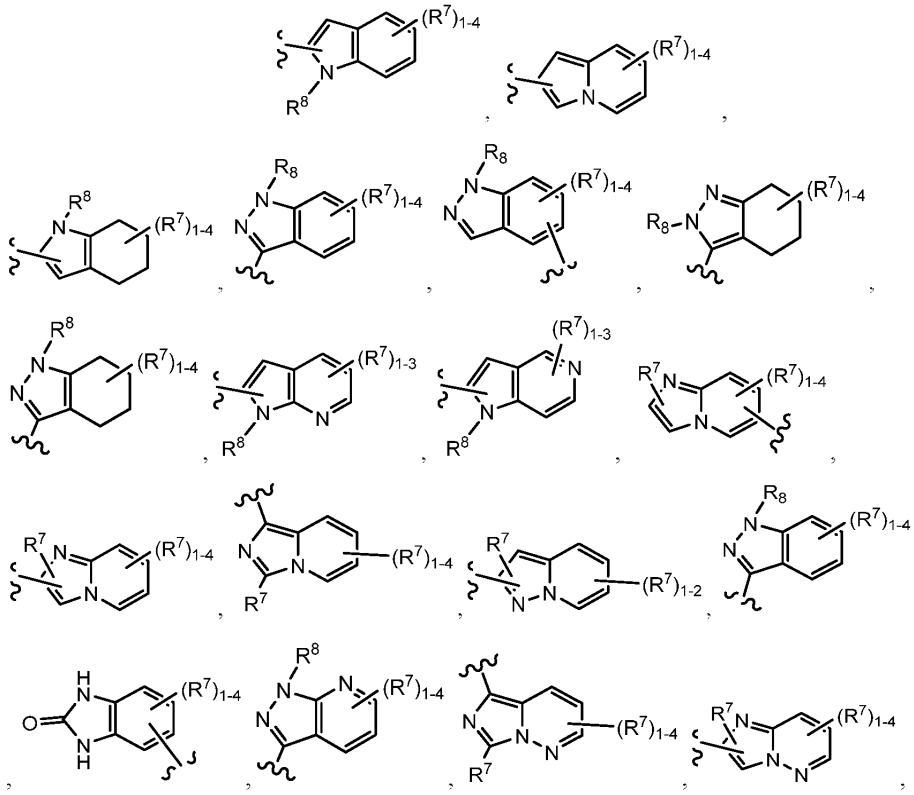
제3항에 있어서, 하기 화학식 (IVb)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

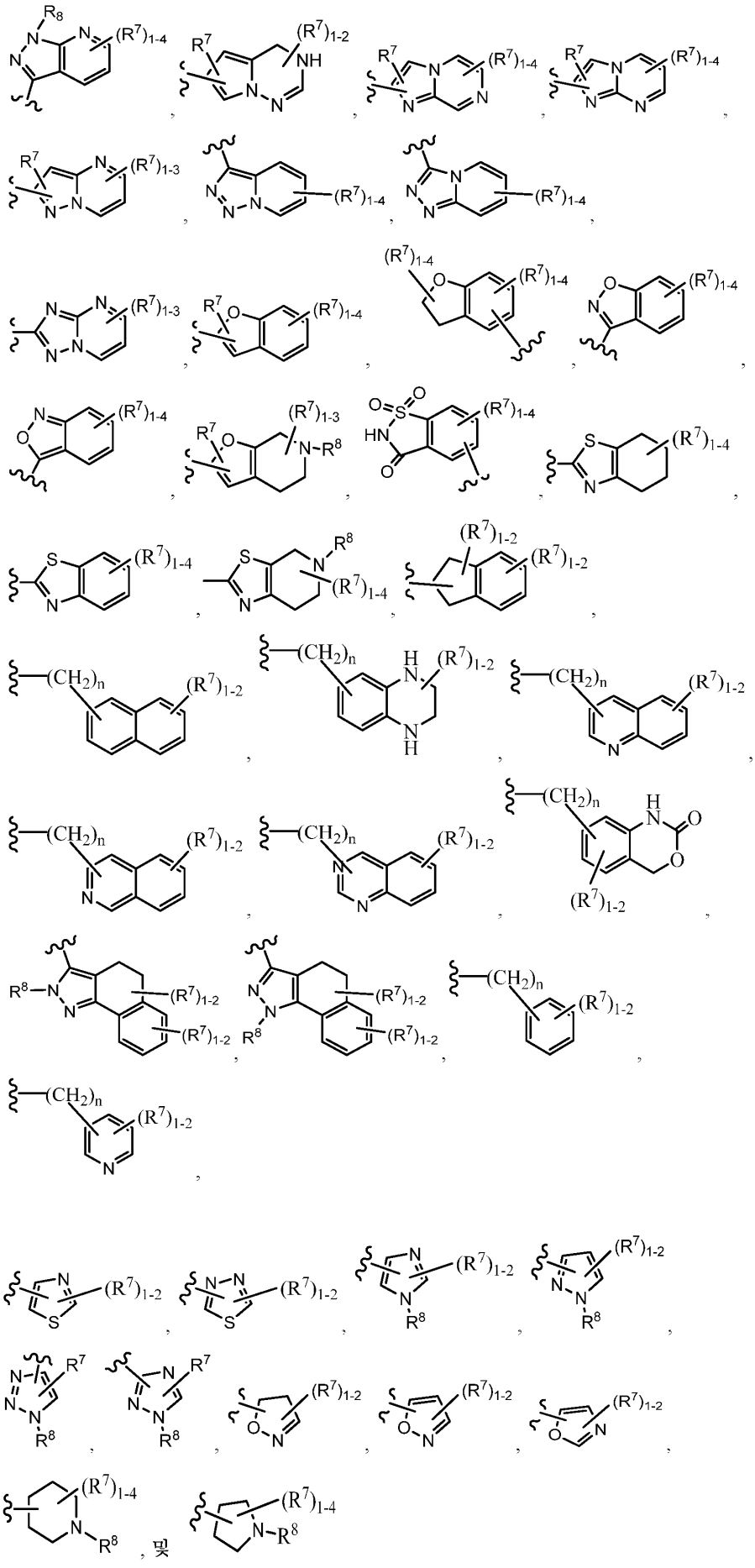


(IVb)

여기서

R^1은





로부터 선택되고;

R^3은 C_{1-4} 알콕시이고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-NHCO-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $C(O)-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, $C(O)O-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2-C_{3-10} 카르보사이클, SO_2-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

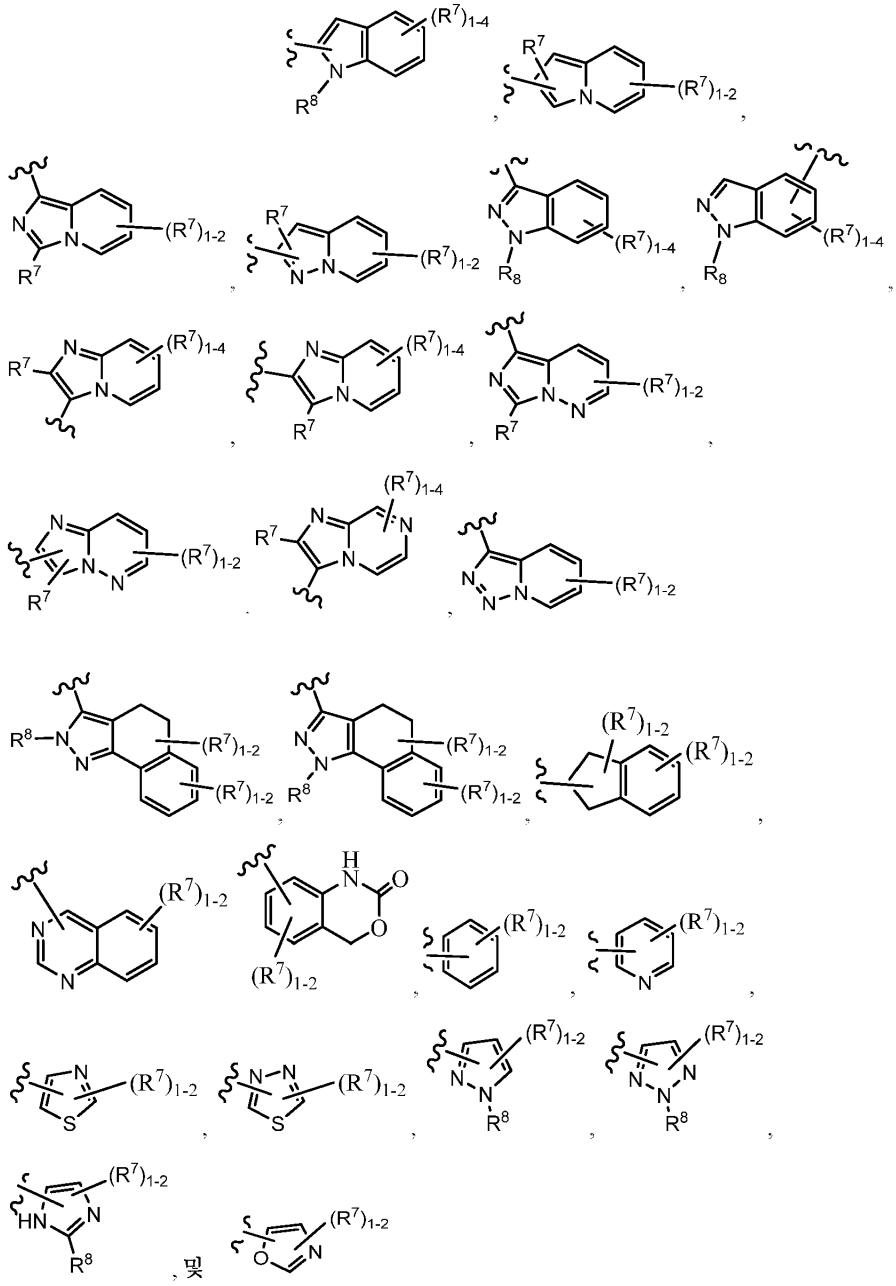
R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^1은

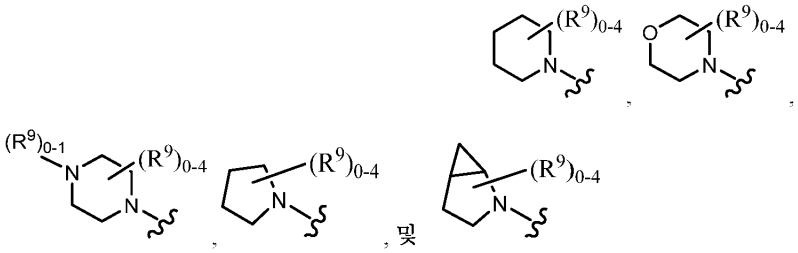


로부터 선택되고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

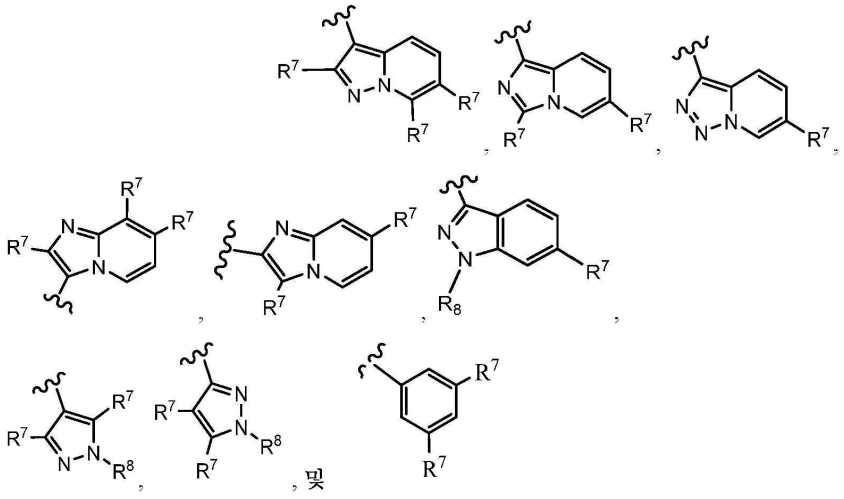
R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

R^1은

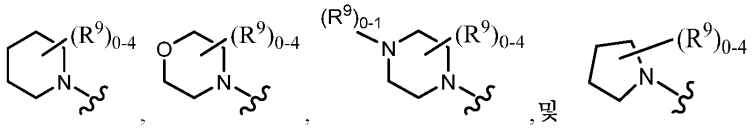


로부터 선택되고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$4- 내지 10-원 헤

테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나; 또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

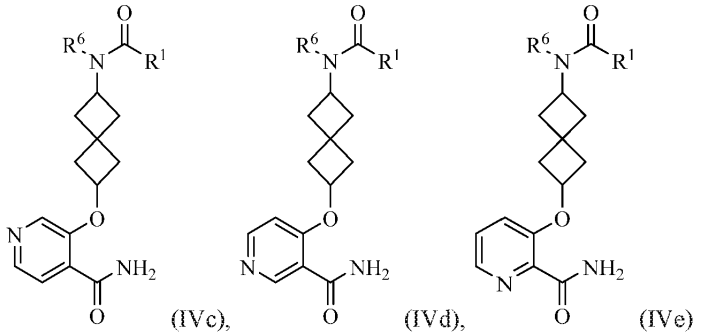
R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 8

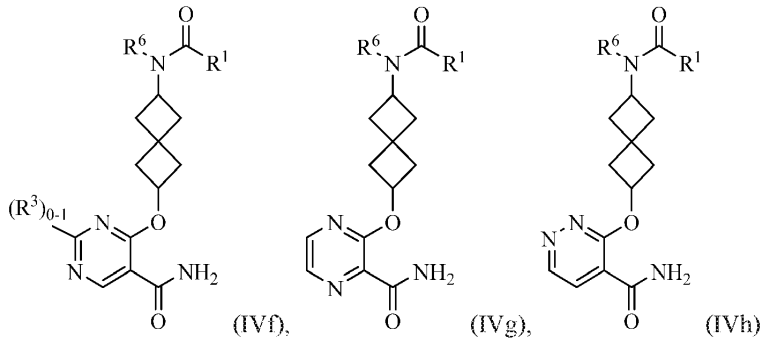
제3항에 있어서, 화학식 (IVc), 화학식 (IVd) 또는 화학식 (IVe)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(IVc), (IVd), (IVe)

청구항 9

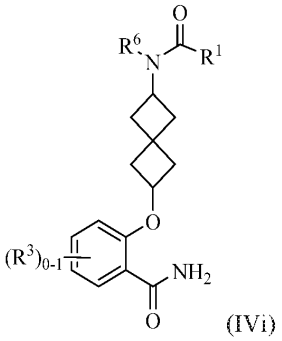
제3항에 있어서, 화학식 (IVf), 화학식 (IVg), 또는 화학식 (IVh)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(IVf), (IVg), (IVh)

청구항 10

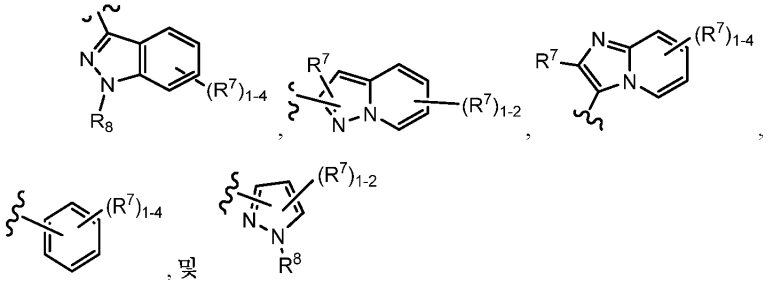
제3항에 있어서, 하기 화학식 (IVi)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(IVi)

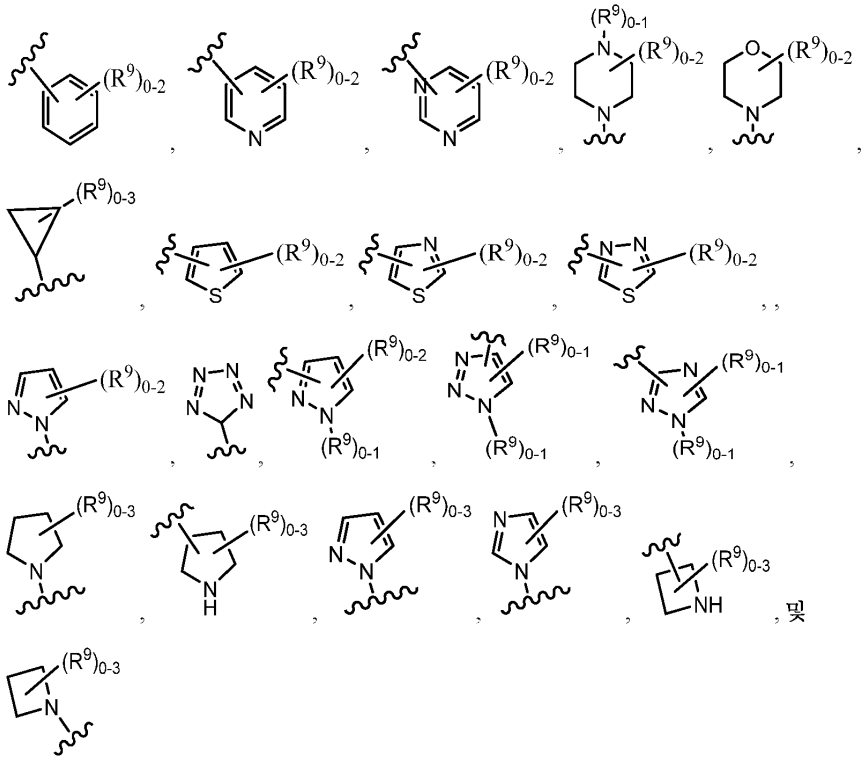
여기서

R^1은 독립적으로



로부터 선택되고;

R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시,



로부터 선택되며;

여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), -O-4- 내지 10-원 헤테로사이클, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, C(O)-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)O-C_{3-10}$ 카르보사이클, C(O)O-4- 내지 10-원 헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2-C_{3-10} 카르보사이클, SO_2-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n-C_{3-10}$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

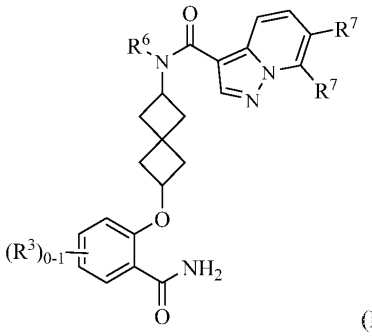
R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

청구항 11

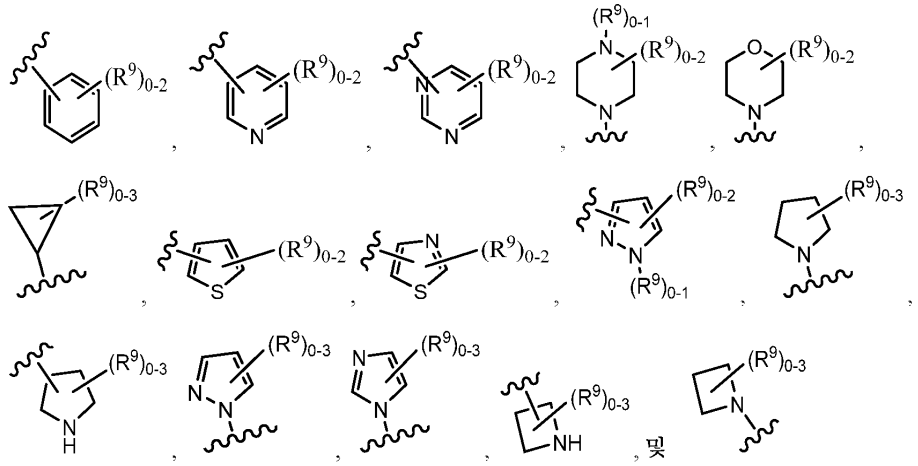
제10항에 있어서, 하기 화학식 (IVj)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(IVj)

여기서

R^3은 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, Br, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시,

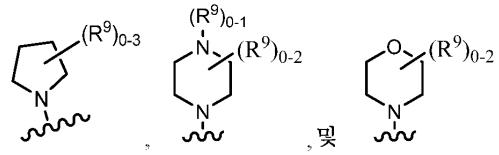


로부터 선택되며;

여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^8R^8, C_{3-6} 시클로알킬, -O-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되며, 여기서 헤테로사이클은 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬 및 페닐로부터 선택되거나;

또는 R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  로부터 선택된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

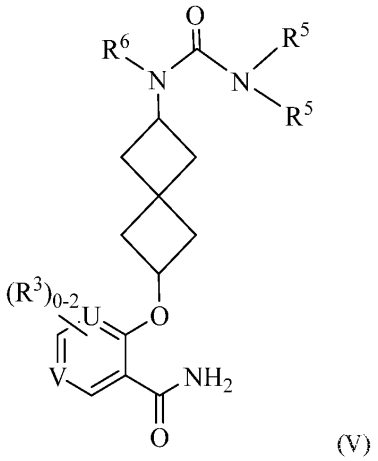
R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(V)

여기서

U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-4$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되거나;

또는 R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-O(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-NHCO-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-NHCO-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사

이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)$-C_{3-10} 카르보사이클, $C(O)$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)O$-C_{3-10} 카르보사이클, $C(O)O$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2-C_{3-10} 카르보사이클, SO_2-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-C_{3-10} 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$-C_{3-10} 카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH$-C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH$-C_{1-4} 알킬렌-$O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH$-C_{1-4} 알킬렌-$N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n$-C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

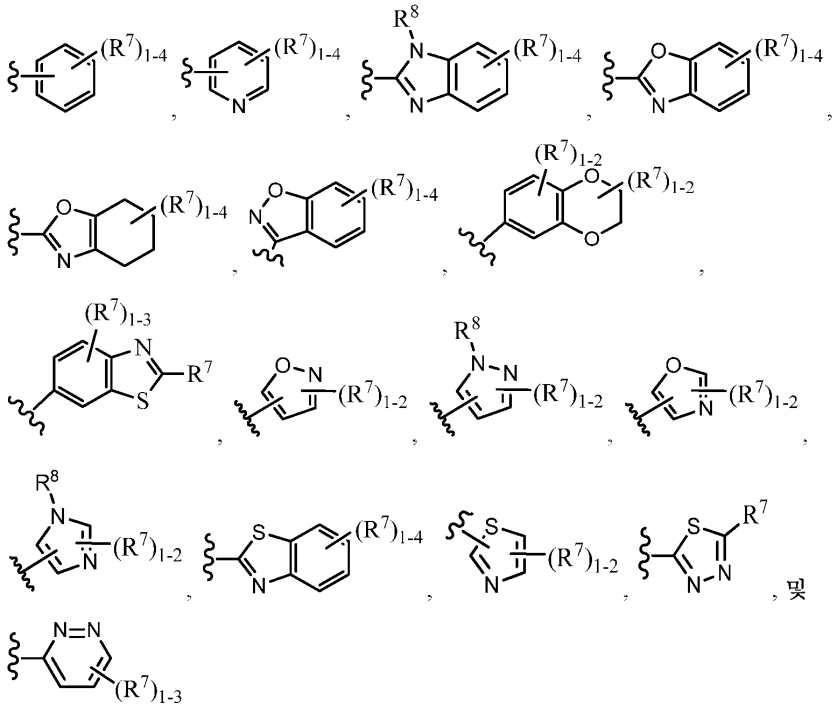
n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 13

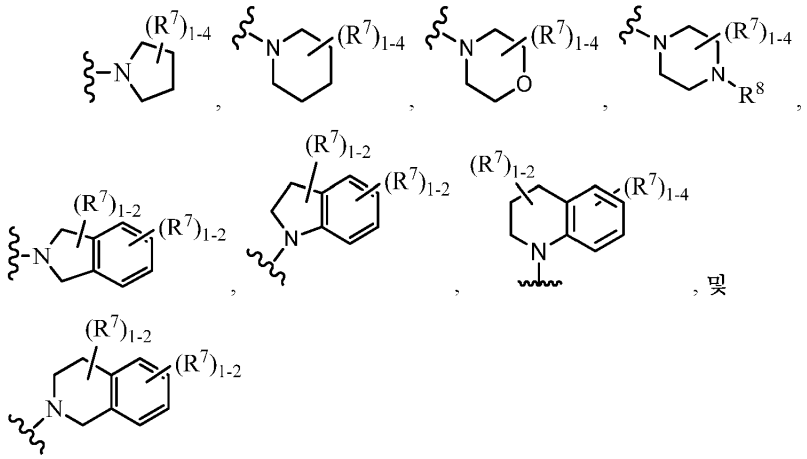
제12항에 있어서,

R^5는 H, 1-4개의 R^7로 치환된 C_{1-4} 알킬,



로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

R^8은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-NH_2$, 및 4-내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 14

N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-(6-((3-카르바모일피라진-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((5-카르바모일피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)인돌린-1-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-시아노이소인돌린-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

벤질 ((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트;

N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메톡시인돌린-1-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

메틸 3-((3-(((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[(1,1-디옥소-1λ6-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3-메탄술포닐프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-[(1,1-디옥소-1λ6-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)인돌린-1-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메탄술포닐-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드;

2-[((aR)-6-{[(4-메톡시페닐)카르바모일]아미노}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]벤즈아미드;

N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트;

N-((aR)-6-((4-카르바모일피리딘-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필-7-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트;

N-((aR)-6-((4-카르바모일피리다진-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-{[(4s)-6-{3-메탄술포닐-5-[1-(2H3)메틸-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA;

N2-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2,6-디카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로-[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필-7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)-1-메틸-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)퀴놀린-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]-헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(4-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로-[3.3]헵탄-2-일)-6-시아노이미다조-[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(tert-부틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-메톡시-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1-메틸-5-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-(피리딘-2-일)티아졸-5-카르복스

아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(1-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

5-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(5-(2,2-디플루오로에톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-페닐티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

4-(tert-부틸)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피콜린아미드, 비스-트리플루오로아세테이트;

1-(디플루오로메틸)-6-[1-(2H3)메틸-1H-피라졸-4-일]-N-[(4s)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-(tert-부틸)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((E)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-브로모-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-(2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,4-트리플루오로부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(트리플루오로메톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-((S)-2-옥소옥사졸리딘-4-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(1-(피리딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(피리딘-2-일)티아졸-4-카르복스아미드, 비스-트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(N-메틸-N-페닐술파모일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

1-벤질-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(2-메틸티아졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-(피리딘-3-일)티아졸-5-카르복스아미드, 비스-트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-메톡시페닐)티아졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(2-(N-이소프로필술파모일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-((1H-이미다졸-1-일)메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(2-(4-메톡시페네틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

4-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)티아졸-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)티아졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(2-클로로-4-플루오로-5-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-카르복스아미드 1,1-디옥시드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(4-플루오로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(4-클로로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드,
트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(5-시아노-2-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-4-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이소퀴놀린-3-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4-시아노페닐)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-페닐옥사졸-5-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-페닐옥사졸-4-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-플루오로-1-(2H3)메틸-N-[(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2,2-디플루오로에틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

6-플루오로-2-(2H3)메틸-N-[(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-2H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(3-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(피롤리딘-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2-메틸티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-시클로프로필벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-시아노-5-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-시아노-5-(4-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-시아노-5-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((aR)-6-(3-시아노-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(6-시아노피리딘-3-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(5-시아노-2'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 2TFA;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2,4-디메틸티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2-메틸티아졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((2S,4s,6S)-6-(3-시아노-5-이소프로필벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA 염;

2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-((6(aR)-(3-시아노-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트;

2-(((aR)-6-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-테트라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA;

N-(6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-6-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(디플루오로메톡시)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-클로로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1H-이미다졸-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피리미딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1H-피라졸-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로

[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-(아제티딘-3-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-모르폴리노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(6-플루오로피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

메틸 5-(4-카르바모일-3-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)페닐)니코티네이트;

2-메톡시에틸
(5-(4-카르바모일-3-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)페닐)피리딘-2-일)카르바메이트;

N-(6-(2-카르바모일-5-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-(6-아미노피리딘-2-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(디플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(메톡시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((3'-(5-아미노-4-시아노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(6-클로로피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

3-((((4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산;

tert-부틸 3-((((4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로파노에이트;

5-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-프로필-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

N-(6-((3'-(아미노메틸)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-5'-니트로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,5-디카르복실산;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

2-아미노-2-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산;

N-(6-((4-카르바모일-3',5'-비스(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-히드록시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-(3-아미노아제티딘-1-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA;

N-(6-((3'-(2-아미노에틸)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-모르폴리노프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-모르폴리노프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

3-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-4,4'-디카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

에틸 2-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세테이트;

N-(6-((4-카르바모일-3',4',5'-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N3-(2-(디메틸아미노)에틸)-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-4'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

N-(6-((3'-(3-아미노프로폭시)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

(E)-N-(6-(2-카르바모일-5-(4-히드록시부트-1-엔-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

(E)-3-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴산;

4-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-(2-메톡시에틸)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

4-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드;

4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산;

N-(6-((4-카르바모일-3'-(N-(2-히드록시에틸)술파모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-3'-술파모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((4-카르바모일-4'-플루오로-3'-(1H-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-(3-아미노프로필)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-3-일메틸)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-(5-(4-아미노부틸)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-(6-((2-(2-아미노에톡시)-5-카르바모일피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

7-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라

졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)-7-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-히드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((R)-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2,2-디플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((S)-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-시클로부톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((테트라히드로푸란-2-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(옥세탄-3-일옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(옥세탄-2-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

메틸 3-((3-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3-디플루오로시클로부톡시)피라졸로[1,

5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(3-(메틸술포닐)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

6-(3,3-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드);

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-모르폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((2,2-디플루오로에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

7-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(3,3-디플루오로시클로부톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(2H3)메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-모르폴리노-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-

일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-모르폴리노-1H-인다졸-3-카르복스아미드;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-클로로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로-3-시클로프로필인돌리진-1-카르복스아미드;

N-[(aR) 2-({6-[1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드;

N-[(aR) 2-[(6-{5-메틸-1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR)-2-{[6-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[g]인다졸-3-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시-2-메틸-4,5-디히드로-2H-벤조[g]인다졸-3-카르복스아미드;

N-[(aR) 2-[(6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-[(6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-({6-[1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-({6-[1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드] 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-[(6-{5-메틸-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-({6-[1-(4-메탄술포닐페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR) 2-({6-[1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염;

N-[(aR)-2-({6-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸)-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-({6-(2-페닐-1H-이미다졸)-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-({6-(1-(4-시아노-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-({6-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아

미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR)
2-((6-(1-(3-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-[(aR) 2-((6-(1-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-((디메틸아미노)메틸)이미

다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-시아노페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3-플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3-시아노페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA;

3-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(tert-부틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-메틸-2H-인다졸-4-카르복스아미드;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-8-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

1-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-3-(트리플루

오로메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-모르폴리노이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

6-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-(2-메틸티아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

2-(((aR)-6-(3-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(2-(2-히드록시에틸)모르폴리노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((N-메틸아세트아미도)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-(((aR)-6-(3-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드;

6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드;

2-아미노-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)퀴나졸린-4-카르복스아미드;

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드;

7-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드; 및

N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 협심증, 아테롬성동맥경화증, 졸중, 뇌혈관 질환, 심부전, 관상 동맥 질환, 고혈압 및 폐고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로, Rho 키나제의 억제제인 신규 스피로헵탄 살리실아미드 및 그의 유사체, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 이상 Rho 키나제 활성과 연관된 장애의 치료 또는 예방을 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] Rho-키나제 (ROCK)는 세린-트레오닌 단백질 키나제 패밀리의 구성원이다. ROCK는 2종의 이소형, ROCK1 및 ROCK2로 존재한다 (Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15:1885-1893 (1996)). ROCK는 다중 세포 신호전달 경로에서 주요 역할을 하는 소형 GTP-결합 단백질 (G 단백질)인 RhoA의 이펙터 분자로서 확인된 바 있다. ROCK 및 RhoA는 조직에 걸쳐 편재적으로 발현된다. RhoA/ROCK 신호전달 경로는 수많은 세포 기능, 예컨대 액틴(ACTIN) ® 조직화, 세포 부착, 세포 이동, 및 세포질분열에 관여한다 (Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003)). 이는 또한 평활근 수축을 조절하는데 직접적으로 관여한다 (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997)). 그의 수용체가 활성화되면, RhoA가 활성화되고, 차례로 이는 ROCK를 활성화시킨다. 활성화된 ROCK는 미오신 경쇄 포스파타제의 미오신-결합 서브유닛을 인산화하고, 이는 포스파타제의 활성을 억제하고, 수축으로 이어진다. 혈관계에서 평활근의 수축은 혈압을 증가시키고, 이는 고혈압으로 이어진다.

[0003] Rho A/ROCK 신호전달 경로가 여러 혈관활성 인자, 예를 들어 안지오텐신 II (Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35:313-318 (2000)), 유로텐신 II (Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), 엔도텔린-1 (Tangkijvanich, P. et al., Hepatology, 33:74-80 (2001)), 세로토닌 (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), 노르에피네프린 (Martinez, M.C. et al., Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238

(2000)) 및 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) (Kishi, H. et al., J. Biochem., 128:719-722 (2000))에 의해 개시되는 신호 전달에서 중요한 역할을 한다는 상당한 증거가 문헌에 존재한다. 많은 이들 인자는 심혈관 질환의 발병기전과 관련된다.

[0004] 일부는 공지된 ROCK 억제제 파수딜 (Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) 또는 Y-27632 (Uehata, M. et al., Nature, 389:990-994 (1997))를 사용한 문헌에서의 추가의 연구는, ROCK와 심혈관 질환 사이의 연관성을 추가로 예시한다. 예를 들어, ROCK 발현 및 활성은 자발성 고혈압 래트에서 상승되는 것으로 제시된 바 있고, 이는 이들 동물에서 고혈압의 발생과의 연관성을 시사한다 (Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). ROCK 억제제 Y-27632 (Uehata, M. et al., Nature, ibid.)는 자발성 고혈압 래트, 신성 고혈압 래트 및 데옥시코르티손 아세테이트 염 고혈압 래트 모델을 비롯한 고혈압의 3가지 래트 모델에서 혈압을 유의하게 감소시키는 반면에 대조군 래트에서는 혈압에 대해 단지 약한 영향만을 갖는다는 것을 제시하였다. 이는 ROCK와 고혈압 사이의 연관성을 강화한다.

[0005] 다른 연구는 ROCK와 아테롬성동맥경화증 사이의 연관성을 시사한다. 예를 들어, ROCK의 우성 음성 형태의 유전자 전달은 돼지 대퇴 동맥에서의 풍선 손상 후 신생내막 형성을 저해하였다 (Eto, Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)). 유사한 모델에서, ROCK 억제제 Y-27632는 또한 래트에서의 신생내막 형성을 억제하였다 (Sawada, N. et al., Circulation, 101:2030-2033 (2000)). IL-1 베타-유도된 관상동맥 협착의 돼지 모델에서, ROCK 억제제 파수딜을 사용한 장기간 처리는 관상동맥 협착을 점차적으로 감소시킬 뿐만 아니라, 관상동맥 협착성 재형성의 퇴행을 촉진시킨다는 것을 제시하였다 (Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 51:169-177 (2001)).

[0006] 추가의 조사는 ROCK 억제제가 다른 심혈관 질환을 치료하는데 유용할 것임을 시사한다. 예를 들어, 래트 졸중 모델에서, 파수딜은 경색 크기 및 신경계 결핍 둘 다를 감소시킨다는 것을 제시하였다 (Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)). ROCK 억제제 Y-27632는 달(Dahl) 염-감수성 래트에서의 울혈성 심부전 모델에서 심실 비대, 섬유증 및 기능을 개선시킨다는 것을 제시하였다 (Kobayashi, N. et al., Cardiovasc. Res., 55:757-767 (2002)).

[0007] 다른 동물 또는 임상 연구는 관상동맥 혈관연축 (Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)), 뇌 혈관연축 (Sato, M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000)), 허혈/재관류 손상 (Yada, T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), 폐고혈압 (Fukumoto, Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005)), 협심증 (Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), 신질환 (Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) 및 발기 기능장애 (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., Endocrine, 23:167-176 (2004))를 비롯한 추가의 질환에서 ROCK를 관련시킨 바 있다.

[0008] 또 다른 연구에서, RhoA/ROCK 신호전달 경로의 억제는 단핵구의 생산적 이동을 방해하는 다중 경쟁 라멜리포듐이 형성되게 하는 것으로 입증된 바 있다 (Worthylake, R.A. et al., J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). 또한 Rho 키나제의 소분자 억제제는 시험관내에서 MCP-1 매개 화학주성을 억제할 수 있는 것으로 보고된 바 있다 (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). RhoA/ROCK 신호전달 경로에 대한 면역 세포 이동의 의존성으로 인해 Rho 키나제의 억제는 또한 류마티스 관절염, 건선 및 염증성 장 질환과 같은 질환에 대해 이익을 제공할 것임이 예상될 것이다.

[0009] 상기 연구는 ROCK와 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 졸중, 심부전, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압 및 협심증을 비롯한 심혈관 질환, 뿐만 아니라 신질환 및 발기 기능장애 사이의 연관성에 대한 증거를 제공한다. 평활근에 대한 ROCK의 입증된 효과를 고려하면, ROCK 억제제는 또한 천식 및 녹내장을 비롯하여 평활근 과다-반응성을 수반하는 다른 질환에 유용할 수 있다 (Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25:1767-1775 (2005)). 추가로, Rho-키나제는 기도 염증 및 과민성 (Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol Ther., 18:67-74 (2005)), 암 (Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), 섬유화 질환 (Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), 뿐만 아니라 신경계 장애, 예컨대 척수 손상, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 졸중 및 신경병증성 통증 (Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006))을 비롯한 다양한 다른 질환의 치료를 위한 약물 표적으로서 제시된 바 있다.

[0010] 심혈관 질환을 치료하기 위한 새로운 약물에 대한 미충족 의료 필요가 남아있다. 미국 심장 협회(American Heart Association)로부터의 심장 질환 및 졸중 통계의 2012년 최신판에서는 (Circulation, 125:e2-e220

(2012)), 심혈관 질환이 미국 내 모든 사망의 32.8%를 차지하고, 관상동맥 심장 질환이 미국에서 전체적으로 6건의 사망 중 ~1을 차지하는 것으로 보고되었다. 이들 숫자에 의하면, 성인 미국 인구의 ~33.5%가 고혈압인 것으로 확인되고, 2010년에는 미국 성인의 ~6백6십만명이 심부전을 가질 것으로 예측되었다. 따라서, 이뇨제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 차단제 및 칼슘 채널 차단제를 비롯하여 심혈관 질환(CVD)을 치료할 수 있는 의약의 수에도 불구하고, CVD는 여전히 많은 환자에 대해 불량하게 제어되거나 또는 현재 의약에 저항성이 있다.

[0011] 조사 하에 있는 ROCK 억제제의 많은 보고가 존재하지만 (예를 들어, US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, 및 문헌 [Hu, E. et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 9:715-736 (2005) 및 WO2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO2015/002915, WO2015/002926, WO2016/010950, WO2016/028971, WO2016/112236, 및 WO2016/144936] 참조, 이들 중 나중의 9개의 참고문헌은 본 출원인에게 양도됨), 파수딜이 본 시점에 유일하게 시판되는 ROCK 억제제이다. i.v. 제제가 일본에서 뇌 혈관연축의 치료를 위해 승인받았다. 심혈관 질환, 암, 신경계 질환, 신질환, 섬유화 질환, 기관지 천식, 발기 기능장애, 및 녹내장의 치료를 위한, ROCK 억제제를 비롯한 새로운 치료제에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 Rho 키나제의 선택적 억제제로서 유용한 신규 스피로헵탄 살리실아미드, 그의 유사체 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 포함)를 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 중 적어도 하나를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 본 발명의 화합물은 이상 ROCK 활성과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0017] 본 발명의 화합물은 이상 ROCK 활성과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 심혈관 또는 관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 치료될 수 있는 이러한 질환의 예는, 예를 들어 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 졸중, 심부전, 신부전, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압, 협심증, 발기 기능장애 및 신질환을 포함한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 천식, 발기 기능장애 및 녹내장을 비롯하여 평활근 과다 반응성을 수반하는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 섬유화 질환, 종양학, 척수 손상, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 졸중, 신경병증성 통증, 류마티스 관절염, 건선 및 염증성 장 질환을 비롯한 Rho 키나제에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0021] 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 언급된 화합물을 제조하는 방법 및 이들 방법에 사용되는 중간체에 관한 것이다.

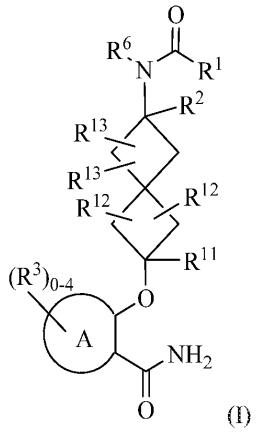
[0022] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0023] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] I. 본 발명의 화합물

[0025] 한 측면에서, 본 발명은, 특히, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0026] (I)

[0027] 여기서

[0028] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0029] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0030] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0031] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0032] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0033] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0034] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원을 형성하고;

[0035] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0036] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0037] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0038] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0039] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0040] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0041] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0042] R^{12} 및 R^{13}은 독립적으로 H, OH, 0-4개의 R^d로 치환된 $-OC_{1-3}$ 알킬, 0-4개의 R^d로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0043] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0044] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ $(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로

치환되고;

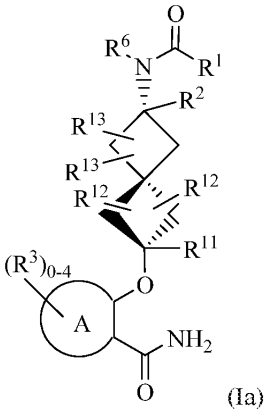
[0045] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0046] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0047] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0048] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0049] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0050] (Ia)

[0051] 여기서

[0052] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0053] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n-4-$ 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0054] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0055] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0056] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환

되고;

[0057] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0058] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원을 형성하고;

[0059] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0060] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0061] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0062] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0063] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0064] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0065] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0066] R^{12} 및 R^{13}은 독립적으로 H, OH, 0-4개의 R^d로 치환된 $-OC_{1-3}$ 알킬, 0-4개의 R^d로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터

선택되고;

[0067] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0068] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

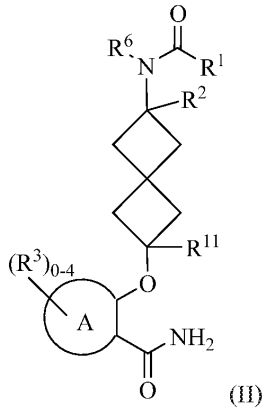
[0069] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0070] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0071] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0072] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

[0074] 

(II)

[0075] 여기서

[0076] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0077] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n-4-$ 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0078] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬 및 알콕시

는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0079] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0080] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0081] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0082] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원을 형성하고;

[0083] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0084] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0085] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0086] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0087] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0088] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0089] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0090] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0091] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

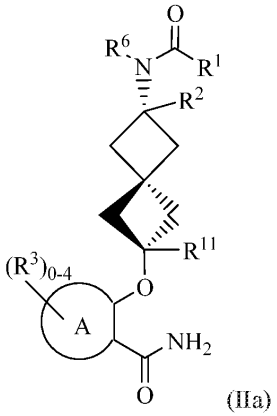
[0092] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0093] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0094] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0095] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0096] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(IIa)

[0097]

[0098] 여기서

[0099] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0100] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0101] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0102] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0103] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0104] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0105] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원을 형성하고;

[0106] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0107] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0108] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0109] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0110] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0111] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0112] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0113] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0114] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ $(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

[0115] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O,

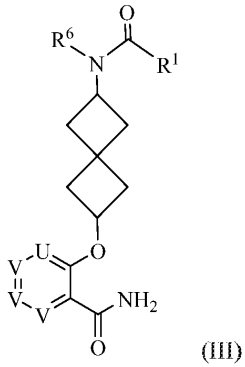
및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0116] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0117] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0118] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0119] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

[0120] 

(III)

[0121] 여기서

[0122] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0123] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0124] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0125] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0126] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0127] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사

이클을 형성하고;

[0128] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0129] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, $-NHCO-$카르보사이클, $-NHCO-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0130] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0131] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0132] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0133] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0134] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0135] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ $(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

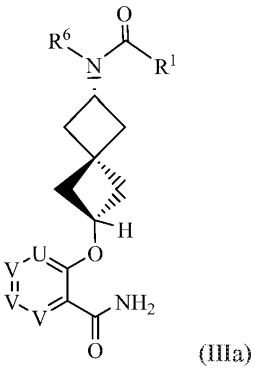
[0136] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0137] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0138] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0139] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0140] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

[0141] 

(IIIa)

[0142] 여기서

[0143] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0144] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n-$4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0145] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0146] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0147] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상

기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0148] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0149] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0150] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, $-NHCO-$카르보사이클, $-NHCO-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0151] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0152] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0153] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0154] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0155] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0156] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$

알킬렌-O(C_{1-4} 알킬), -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N (C_{1-4} 알킬)$_2$, -C_{1-4} 알킬렌-O-P(O)(OH)$_2$, -NHCO$_2$(C_{1-4} 알킬), -R^c, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

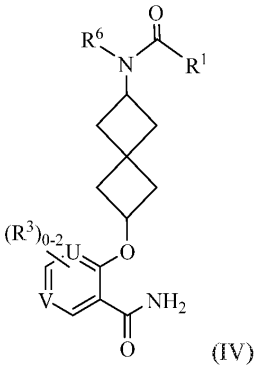
[0157] R^c는 각 경우에, 독립적으로 -$(CH_2)_n$-C_{3-6} 시클로알킬, -$(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -$(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0158] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, NH(C_{1-4} 알킬), N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 -NHCO(C_{1-4} 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0159] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0160] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0161] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(IV)

[0162]

[0163] 여기서

[0164] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0165] R^1은 -$(CH_2)_n$-C_{3-10} 카르보사이클, 및 -$(CH_2)_n$- 5- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0166] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, -CH_2OH, -OCH_2F, -$OCHF_2$, -OCF_3, CN, 및 -NH_2로부터 선택되고;

[0167] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, -$(CR^6R^6)_n$-C_{3-10} 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 S(O)$_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 -$(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0168] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0169] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0170] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, -$(CH_2)_n$-CO_2H, -$(CH_2)_n$-

$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0171] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0172] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0173] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0174] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0175] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

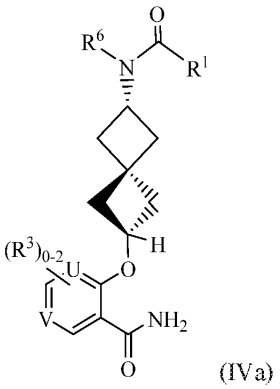
[0176] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0177] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0178] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0179] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0180] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVa)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(IVa)

[0181]

[0182] 여기서

[0183] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0184] R^1은 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$ 5- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0185] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, 및 $-NH_2$로부터 선택되고;

[0186] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0187] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0188] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0189] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, $-NHCO-$카르보사이클, $-NHCO-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0190] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며,

여기서 상기 알킬, 알케닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0191] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0192] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0193] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0194] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌 $-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

[0195] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

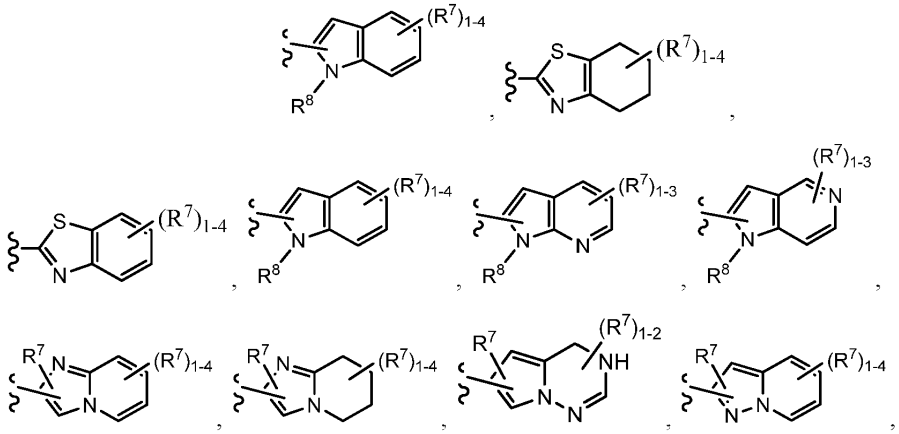
[0196] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

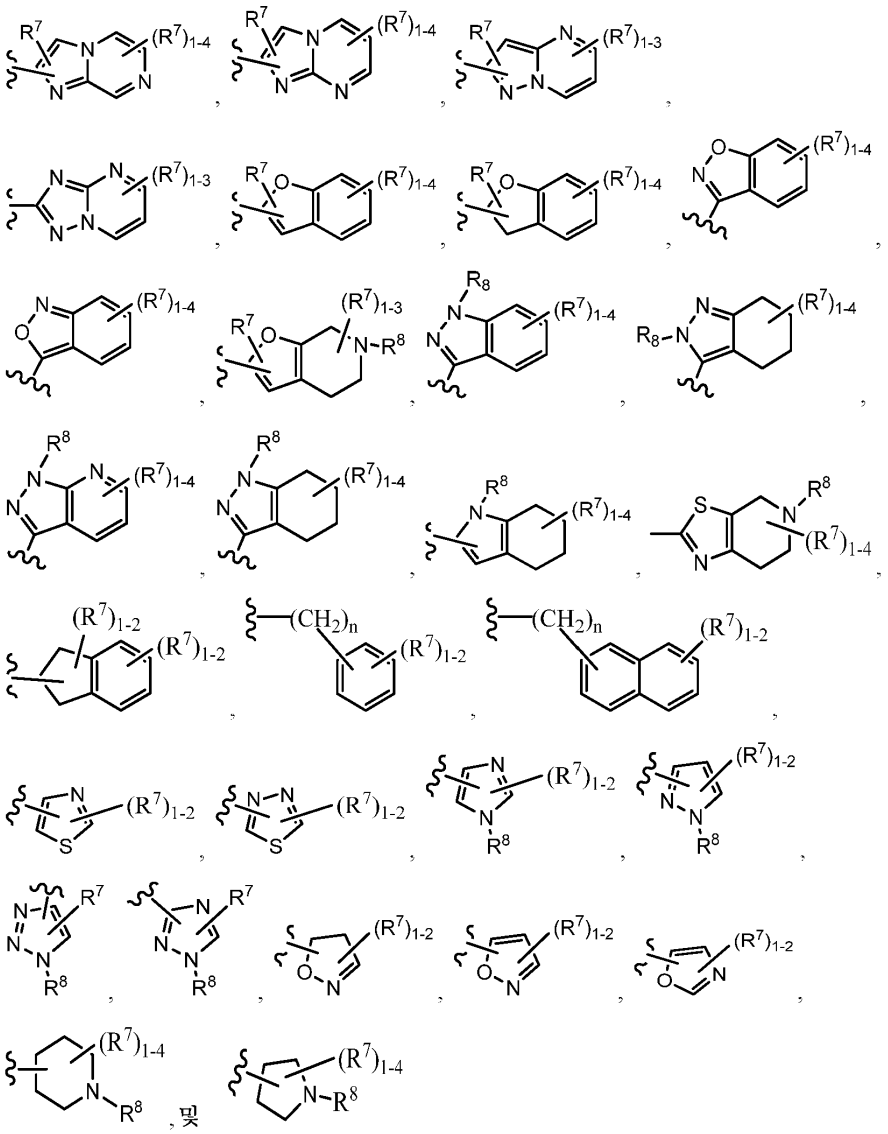
[0197] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0198] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0199] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0200] R^1은

[0201] 



[0202]

[0203] 로부터 선택되고;

[0204] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0205] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬,

카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0206] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0207] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0208] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0209] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

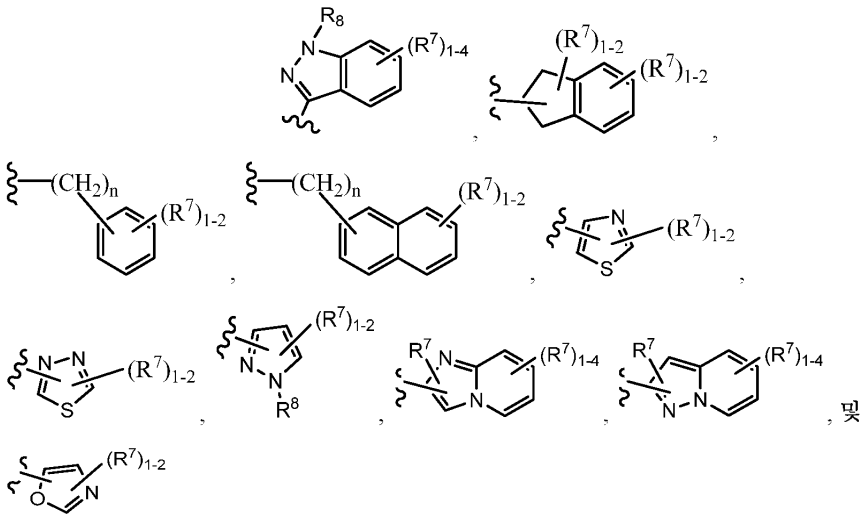
[0210] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0211] 다른 가변기는 상기 화학식 (IV) 또는 (IVa)에 정의된 바와 같은

[0212] 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0213] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0214] R^1은



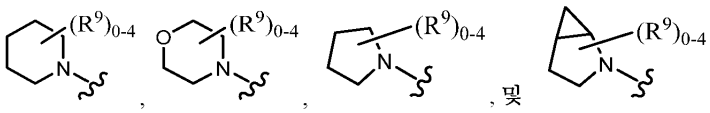
[0215]

[0216] 로부터 선택되고;

[0217] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0218] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0219] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0220] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

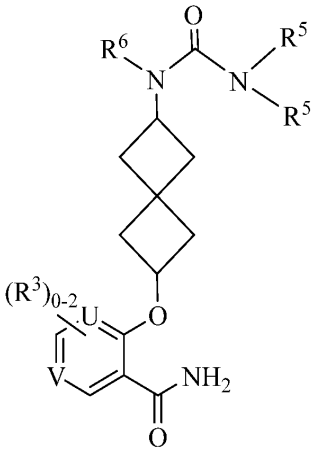
[0221] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0222] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N\ (C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0223] 다른 가변기는 상기 화학식 (IV) 또는 (IV)에 정의된 바와 같은

[0224] 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0225] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(V)

[0226]

[0227] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0228] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0229] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0230] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0231] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0232] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0233] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0234] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0235] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

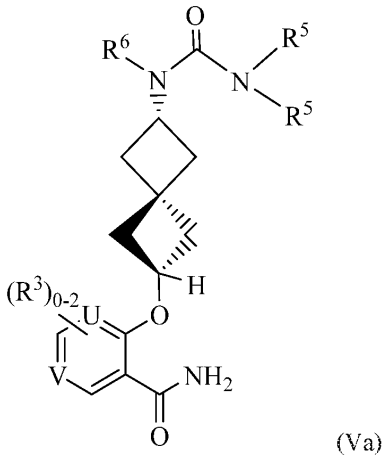
[0236] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0237] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0238] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0239] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0240] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (Va)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(Va)

[0241]

[0242] 여기서

[0243] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0244] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-4$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0245] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0246] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0247] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0248] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클,

-O(CHR^{10})$_n$헤테로사이클, -O(CHR^{10})$_n$NR^{a}R^a, 및 -(CR^{10}R^{10})$_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^{b}로 치환되고;

[0249] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0250] R^{a}는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, -$(CH_2)_n$OH, CO(C_{1-4} 알킬), $COCF_3$, CO_2(C_{1-4} 알킬), -$CONH_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-CO_2(C_{1-4} 알킬), C_{1-4} 알킬렌-CO_2(C_{1-4} 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 CONHR^{c}로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^{a}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^{b}로 치환되고;

[0251] R^{b}는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, N(C_{1-4} 알킬)$_2$, CO(C_{1-4} 알킬), CO(C_{1-4} 할로알킬), CO_2(C_{1-4} 알킬), $CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -CON(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-O(C_{1-4} 알킬), -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N (C_{1-4} 알킬)$_2$, -C_{1-4} 알킬렌-O-P(O)$(OH)_2$, -$NHCO_2$(C_{1-4} 알킬), -R^c, COR^c, CO_2R^c, 및 CONHR^{c}로부터 선택되고;

[0252] R^{c}는 각 경우에, 독립적으로 -$(CH_2)_n$-C_{3-6} 시클로알킬, -$(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -$(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^{d}로 치환되고;

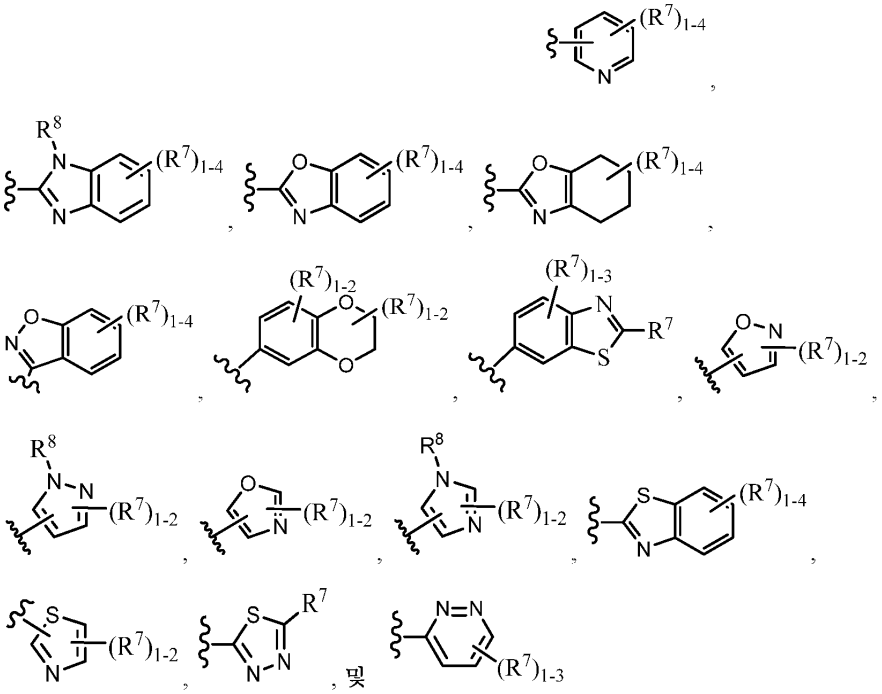
[0253] R^{d}는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, NH(C_{1-4} 알킬), N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 -NHCO(C_{1-4} 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0254] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0255] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0256] 또 다른 측면에서, 본 발명은

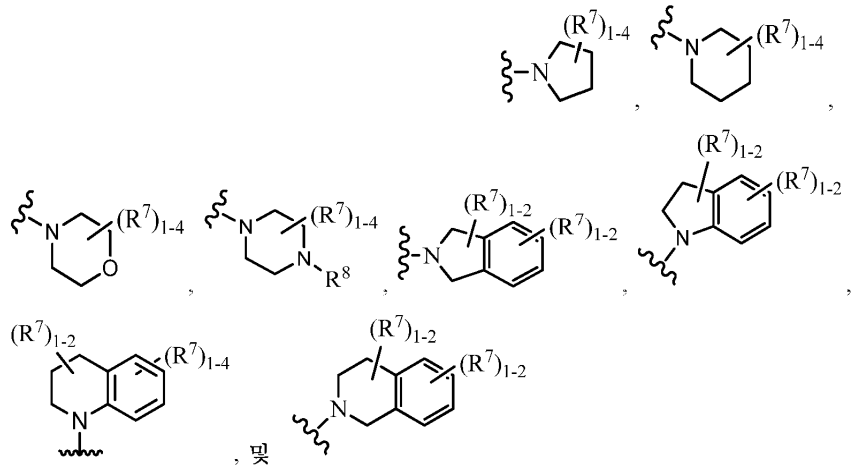
[0257] R^5는 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-$ C_{3-10} 카르보사이클, $-(CH_2)_n-$아릴,



[0258]

[0259] 로부터 선택된 $-(CH_2)_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0260] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0261]

[0262] 로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0263] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환된다.

[0264] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

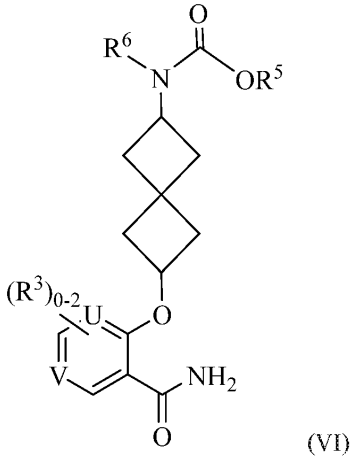
[0265] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬),

$CONH_2$, $-NH_2$, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0266] 다른 가변기는 상기 화학식 (V) 또는 (Va)에 정의된 바와 같은

[0267] 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0268] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(VI)

[0269]

[0270] 여기서

[0271] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0272] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0273] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0274] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0275] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬),

CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0276] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0277] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0278] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

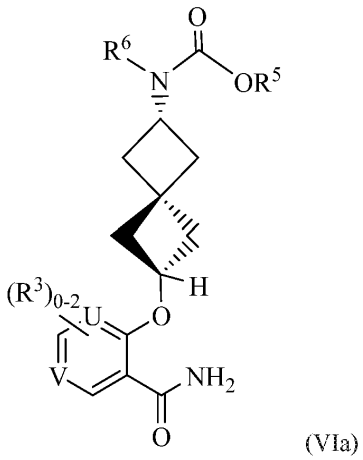
[0279] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0280] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0281] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0282] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0283] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIa)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0284] (VIa)

[0285] 여기서

[0286] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0287] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-4$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0288] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0289] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0290] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0291] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0292] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0293] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N$ (C_{1-4} 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

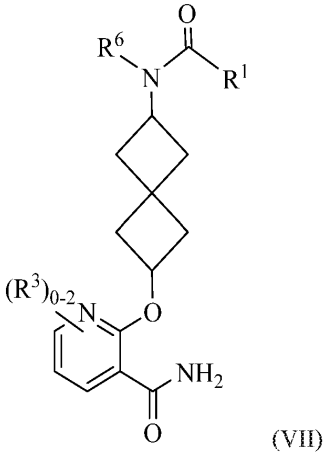
[0294] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0295] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0296] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0297] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0298] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

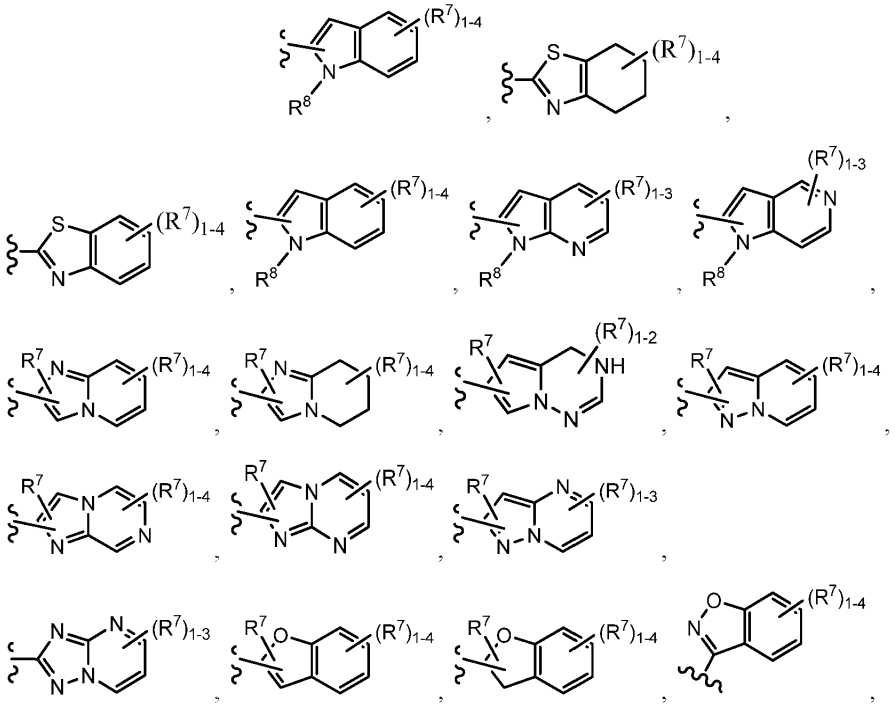


(VII)

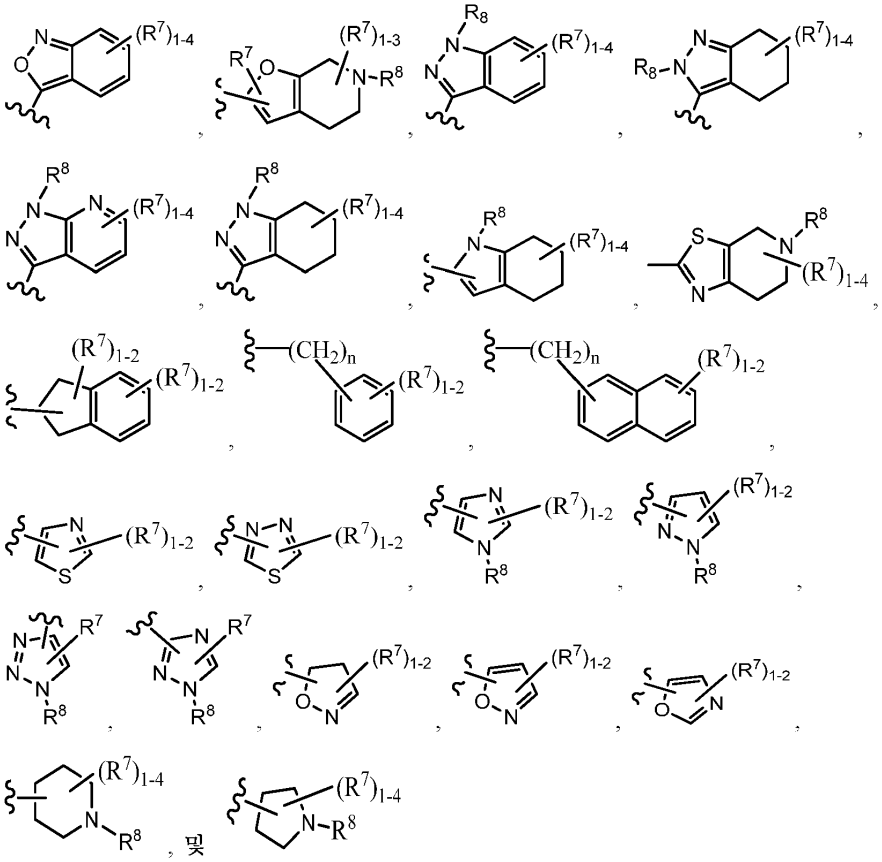
[0299]

[0300] 여기서

[0301] R^1은



[0302]



[0303]

[0304] 로부터 선택되고;

[0305] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0306] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0307] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0308] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및

-($CR^{10}R^{10}$)$_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0309] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0310] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, -(CH_2)$_n$OH, CO(C_{1-4} 알킬), $COCF_3$, CO_2(C_{1-4} 알킬), -$CONH_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-CO_2(C_{1-4} 알킬), C_{1-4} 알킬렌-CO_2(C_{1-4} 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0311] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, N(C_{1-4} 알킬)$_2$, CO(C_{1-4} 알킬), CO(C_{1-4} 할로알킬), CO_2(C_{1-4} 알킬), $CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -CON(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-O(C_{1-4} 알킬), -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N (C_{1-4} 알킬)$_2$, -C_{1-4} 알킬렌-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(C_{1-4} 알킬), -R^c, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

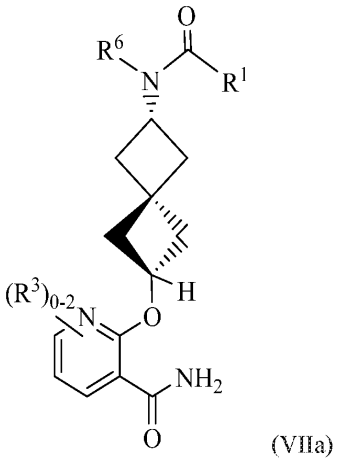
[0312] R^c는 각 경우에, 독립적으로 -(CH_2)$_n$-C_{3-6} 시클로알킬, -(CH_2)$_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH_2)$_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0313] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, NH(C_{1-4} 알킬), N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 -NHCO(C_{1-4} 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0314] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0315] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

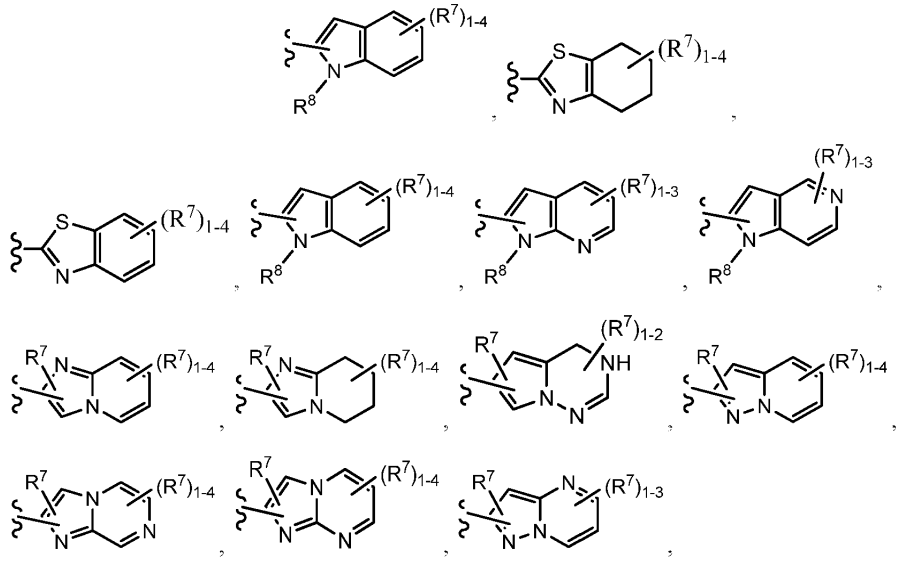
[0316] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIIa)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



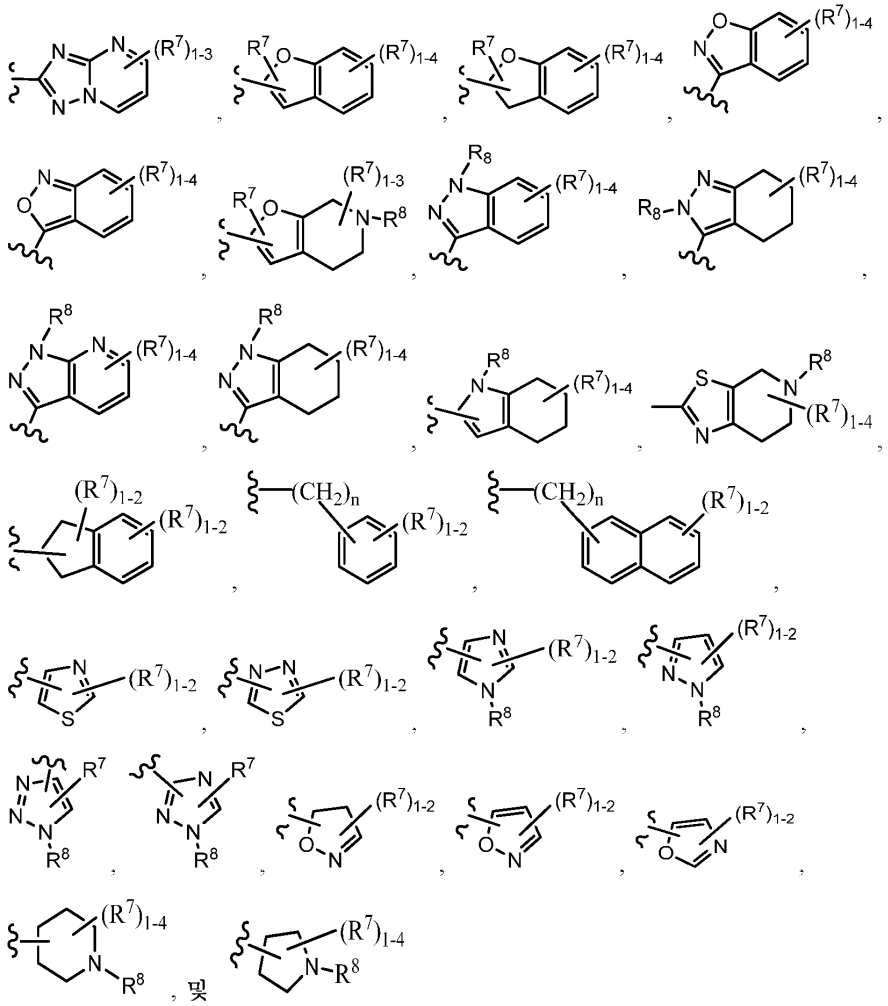
[0317] (VIIa)

[0318] 여기서

[0319] R^1은



[0320]



[0321]

[0322] 로부터 선택되고;

[0323] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬),

$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0324] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0325] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0326] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0327] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0328] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0329] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-C_{1-4}$ 알킬렌$-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고;

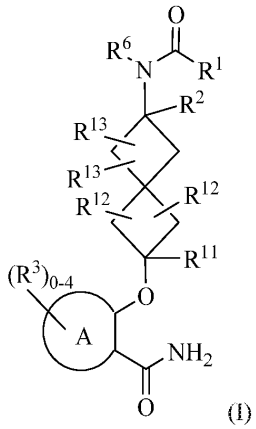
[0330] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0331] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0332] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0333] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0334] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(I)

[0335]

[0336] 여기서

[0337] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-3개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0338] R^1은 C_{1-4} 알킬, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n$-4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0339] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;

[0340] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, C_{2-6} 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0341] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0342] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0343] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0344] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H,

$CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0345] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0346] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n$ $-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0347] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0348] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0349] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0350] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0351] R^{12} 및 R^{13}은 독립적으로 H, OH, 0-4개의 R^d로 치환된 $-OC_{1-3}$ 알킬, 0-4개의 R^d로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0352] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0353] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알

킬)$_2$, CO(C_{1-4} 알킬), CO(C_{1-4} 할로알킬), CO_2H, CO_2(C_{1-4} 알킬), $CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -CON(C_{1-4} 알킬)$_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-O(C_{1-4} 알킬), -CONH-C_{1-4} 알킬렌-NHC1-4 알킬, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N(C_{1-4} 알킬)$_2$, -C_{1-4} 알킬렌-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(C_{1-4} 알킬), -R^c, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

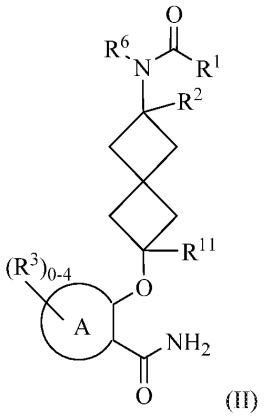
[0354] R^c는 각 경우에, 독립적으로 -$(CH_2)_n$-C_{3-6} 시클로알킬, -$(CH_2)_n$-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C_{1-4} 알킬), O, 및 S(O)$_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -$(CH_2)_n$-5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0355] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, NH(C_{1-4} 알킬), N(C_{1-4} 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 -NHCO(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고;

[0356] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0357] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0358] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(II)

[0359]

[0360] 여기서

[0361] 고리 A는 페닐, 또는 탄소 원자 및 1-2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0362] R^1은 NR^5R^5, OR^5, -$(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 S(O)$_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 -$(CR^4R^4)_n$-4- 내지 12-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0363] R^2는 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, 및 CN으로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 임의로 선택되고;

[0364] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, -NH(C_{1-4} 알킬), -N(C_{1-4} 알킬)$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(C_{1-4} 알킬), -CO(C_{1-4} 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -CON(C_{1-4} 알킬)$_2$, $-OCH_2CO_2H$, -NHCO(C_{1-4} 알킬), $-NHCO_2$(C_{1-4} 알킬), $-NHSO_2$(C_{1-4} 알킬), $-SO_2NH_2$, -C(=NH)NH_2, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, C_{2-6} 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0365] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, -NH(C_{1-4} 알킬), -N(C_{1-4} 알

킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0366] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0367] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0368] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0369] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, $-NHCO-$카르보사이클, $-NHCO-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0370] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n$ SO_2카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0371] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0372] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0373] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0374] R^{11}은 독립적으로 H, 및 할로겐, C_{1-4} 알콕시, -OH, 및 CN으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0375] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0376] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

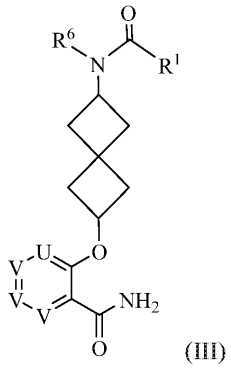
[0377] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0378] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0379] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0380] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0381] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(III)

[0382]

[0383] 여기서

[0384] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되고;

[0385] R^1은 NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^4R^4)_n-$4- 내지 15-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 상기 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0386] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬),

$-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0387] R^4는 각 경우에, 독립적으로 H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0388] R^5는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CR^6R^6)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0389] 대안적으로, R^5 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-4개의 R^7로 치환된 4- 내지 15-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0390] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, CH_2NH_2, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ 알킬), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 카르보사이클, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 할로알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0391] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, $-NHCO-$카르보사이클, $-NHCO-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0392] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O-$카르보사이클, $-(CH_2)_n-C(O)O-$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$알킬, $-(CH_2)_n\ SO_2$카르보사이클, $-(CH_2)_n-SO_2$헤테로사이클, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0393] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0394] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a\ (CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개

의 R^b로 치환되고;

[0395] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0396] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0397] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

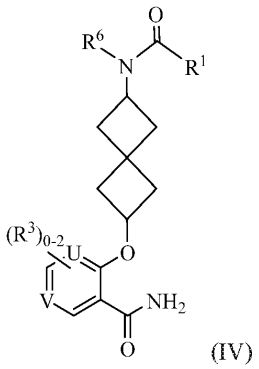
[0398] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

[0399] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0400] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0401] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0402] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(IV)

[0403]

[0404] 여기서

[0405] U 및 V는 독립적으로 CH, CR^3, 및 N으로부터 선택되며; 단 U 및 V 중 적어도 1개는 N이고;

[0406] R^1은 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$ 5- 내지 14-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 1-4개의 R^7로 치환되고;

[0407] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

[0408] R^6은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0409] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0410] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0411] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n-$4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0412] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0413] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0414] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, 및 $CONHR^c$로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 R^d로 치환되고;

[0415] R^c는 각 경우에, 독립적으로 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-$5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^d로 치환되고;

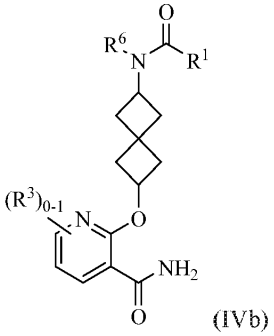
[0416] R^d는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, -OH, C_{1-4} 알킬, NH_2, $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, C_{1-4} 알콕시, 및 $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O, 및 $S(O)_p$로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤

테로원자를 함유하는 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0417] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0418] p는 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0419] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVb)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

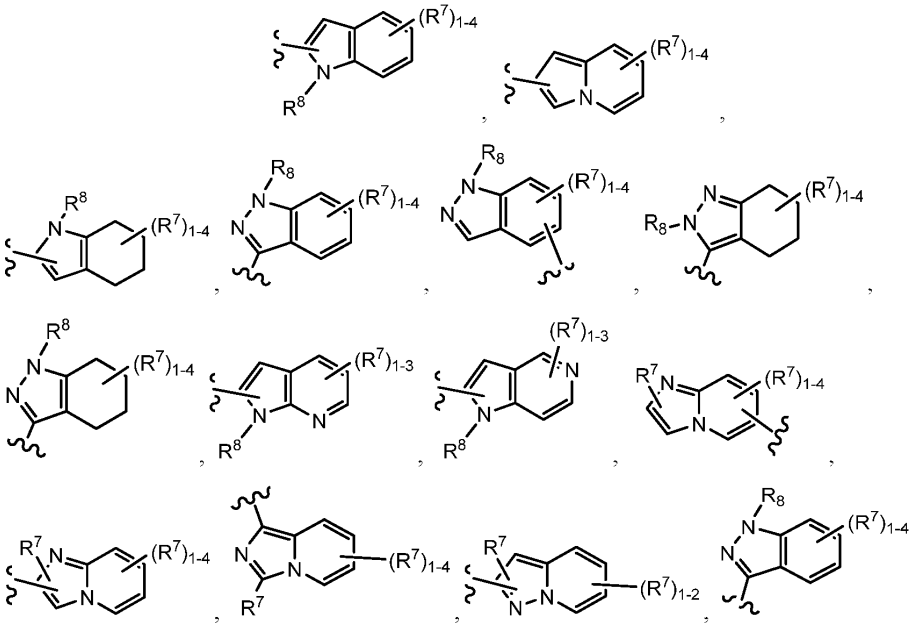


(IVb)

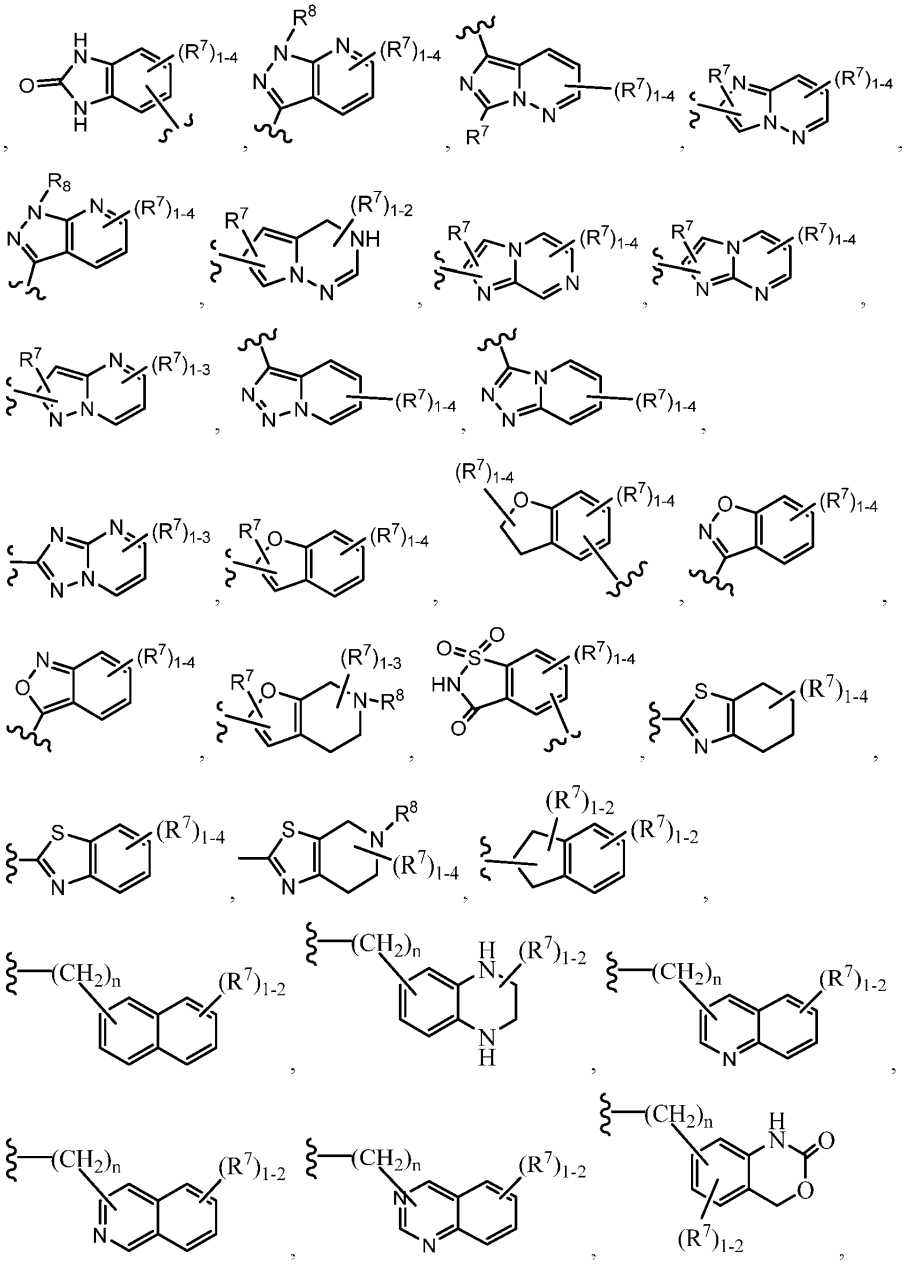
[0420]

[0421] 여기서

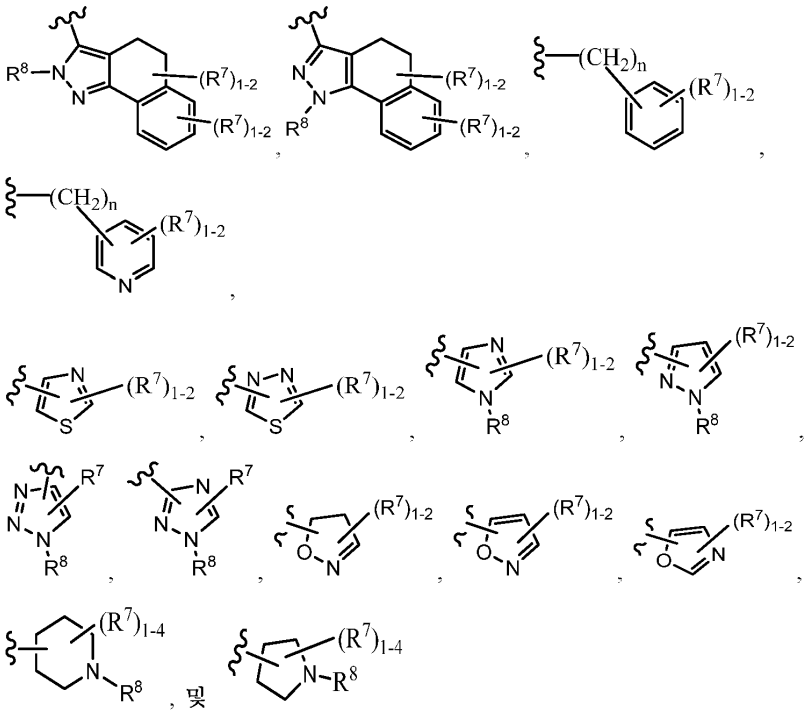
[0422] R^1은



[0423]



[0424]



[0425]

[0426] 로부터 선택되고;

[0427] R^3은 C_{1-4} 알콕시이고;

[0428] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, =O, NO_2, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-$카르보사이클, $-O(CH_2)_n-$헤테로사이클, -NHCO-카르보사이클, -NHCO-헤테로사이클, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬$)_2-$카르보사이클, 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-헤테로사이클, $(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0429] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-$카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0430] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0431] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬),

$-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

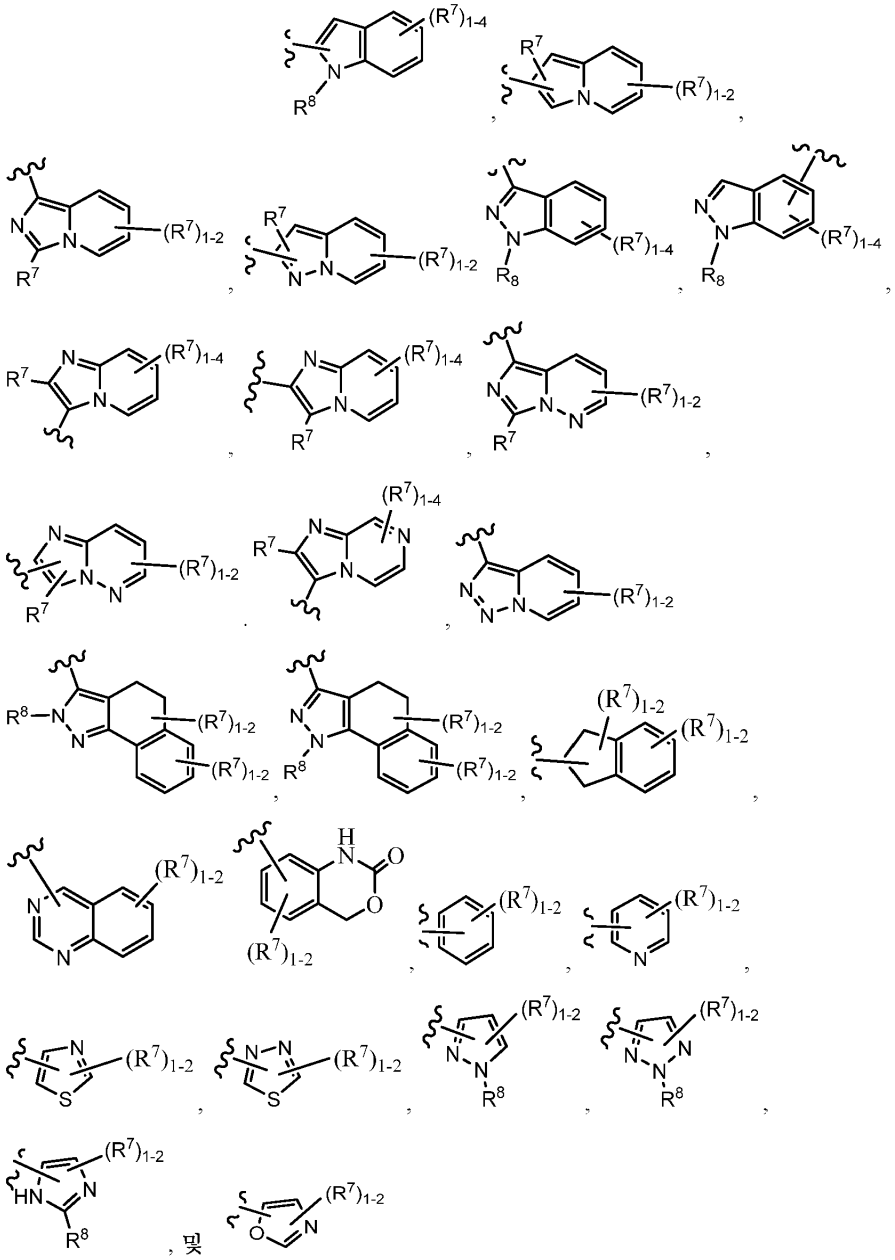
[0432] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0433] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0434] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0435] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0436] R^1은



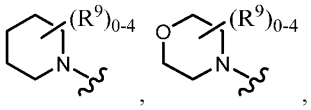
[0437]

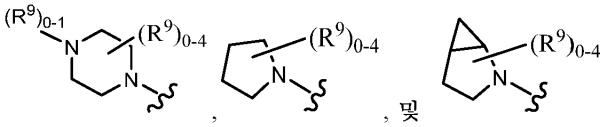
[0438] 로부터 선택되고;

[0439] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0440] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0441] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0442] 

[0443] 로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0444] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0445] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

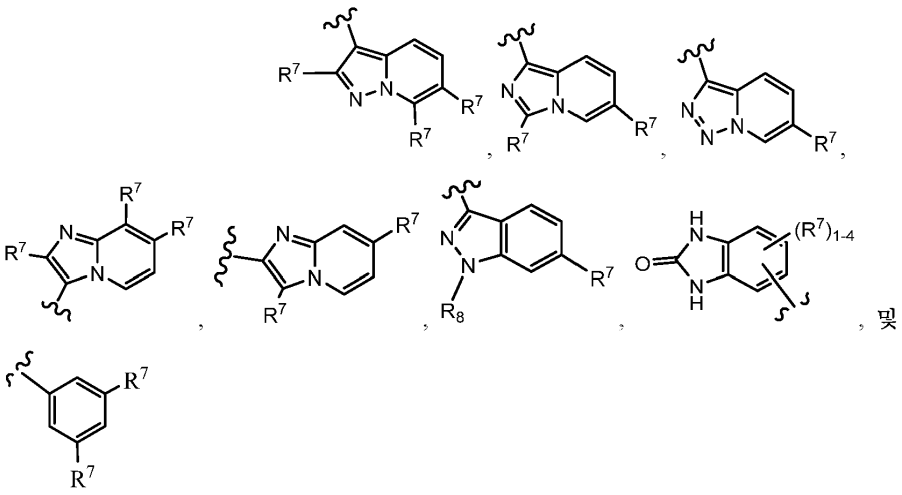
[0446] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0447] 다른 가변기는 화학식 (IVb)에 정의된 바와 같은

[0448] 화학식 (IVb)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0449] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0450] R^1은



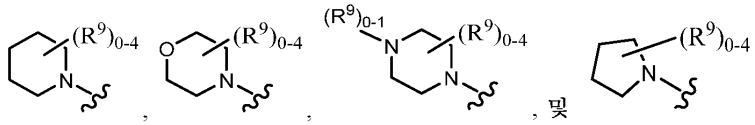
[0451]

[0452] 로부터 선택되고;

[0453] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0454] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0455] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0456] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

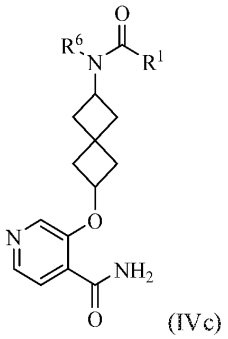
[0457] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0458] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0459] 다른 가변기는 화학식 (IVb)에 정의된 바와 같은

[0460] 화학식 (IVb)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

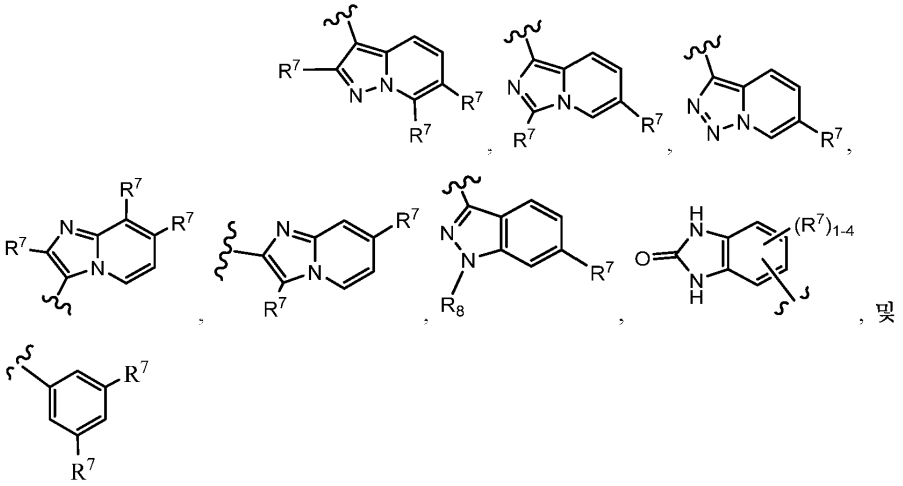
[0461] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVc)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(IVc)

[0462]

[0463] 여기서



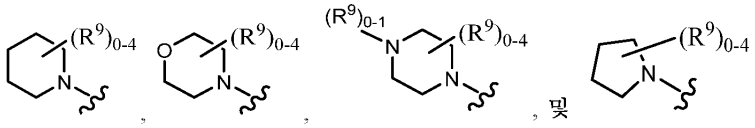
[0464] R^1은

[0465] 로부터 선택되고;

[0466] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0467] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0468] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



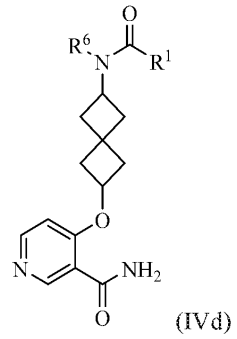
로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0469] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0470] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0471] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0472] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVd)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

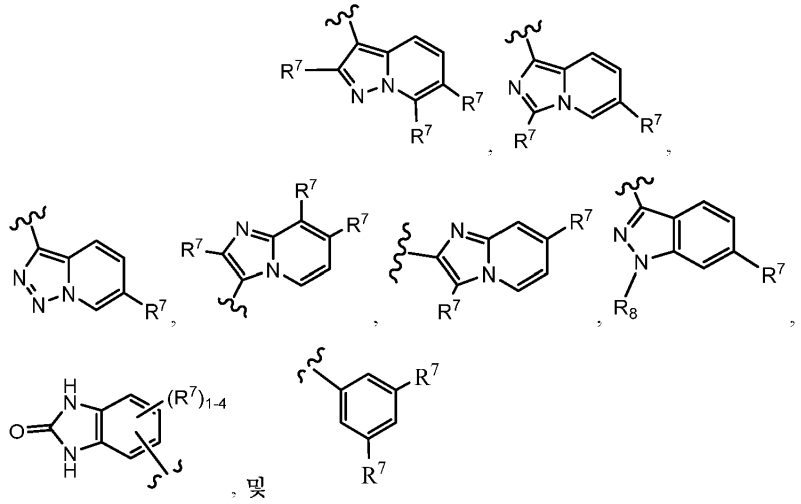


(IVd)

[0473]

[0474] 여기서

[0475] R^1은



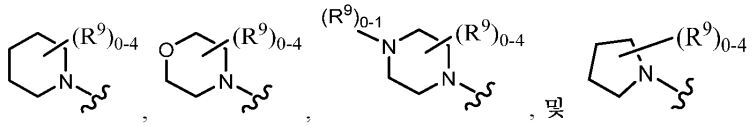
[0476]

[0477] 로부터 선택되고;

[0478] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0479] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0480] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



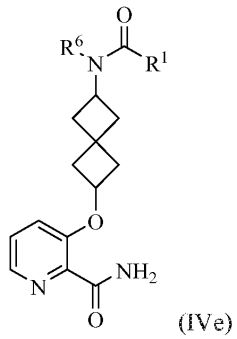
로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0481] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0482] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0483] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

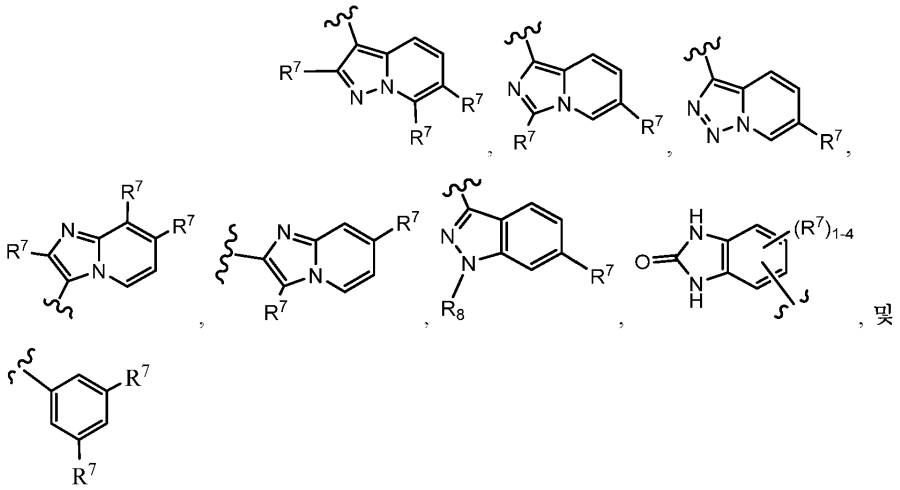
[0484] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVe)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

[0485] 

(IVe)

[0486] 여기서

[0487] R^1은

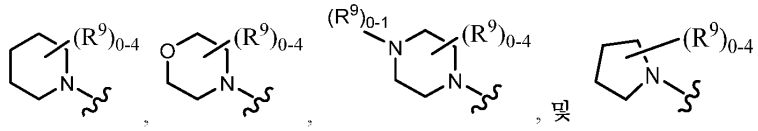
[0488] 

[0489] 로부터 선택되고;

[0490] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0491] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0492] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



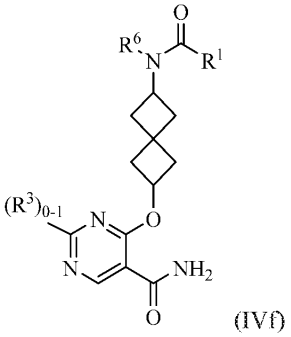
로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0493] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0494] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0495] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌-$N(C_{1-4}$ 알킬)$_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0496] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVf)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

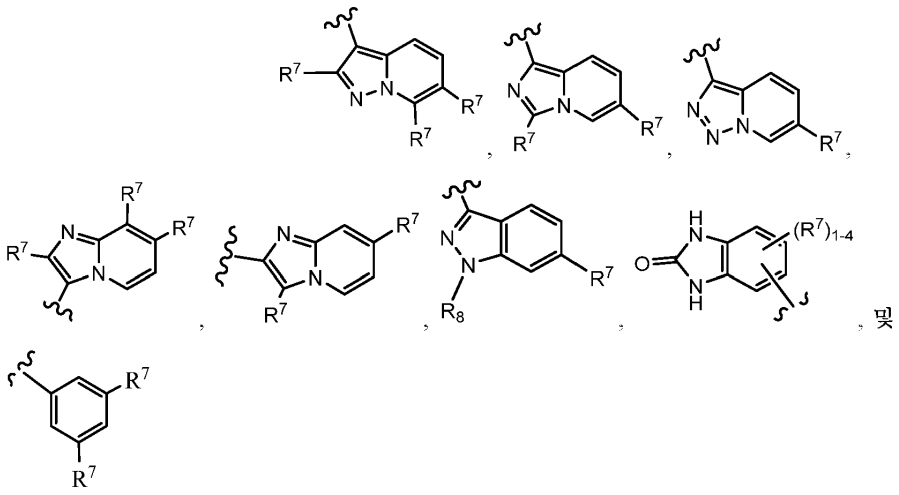


(IVf)

[0497]

[0498] 여기서

[0499] R^1은



[0500]

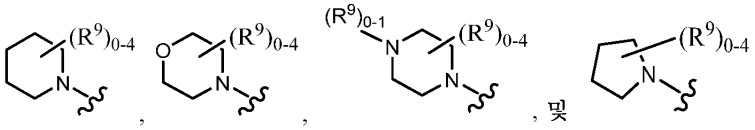
[0501] 로부터 선택되고;

[0502] R^3은 C_{1-4} 알콕시이고;

[0503] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0504] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0505] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



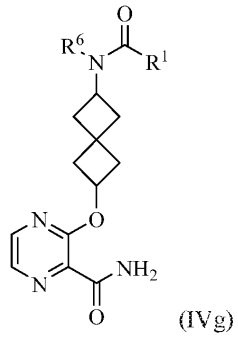
로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0506] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0507] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0508] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0509] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVg)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

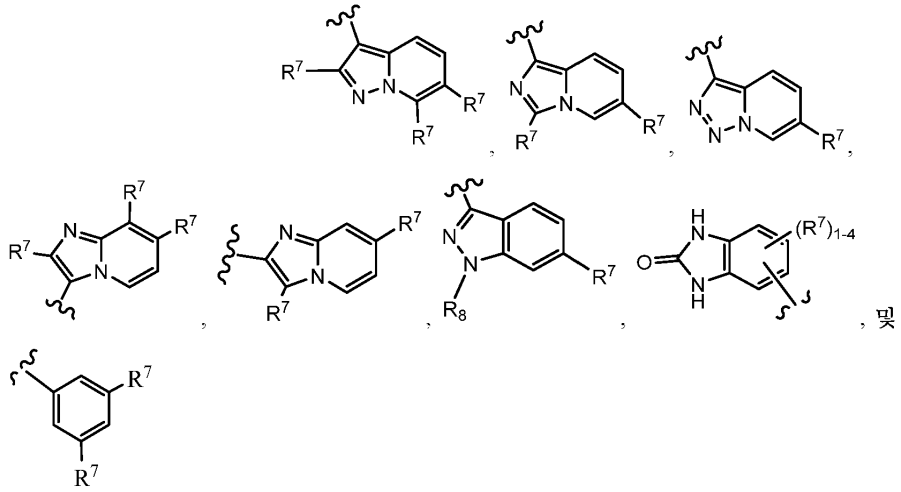


(IVg)

[0510]

[0511] 여기서

[0512] R^1은



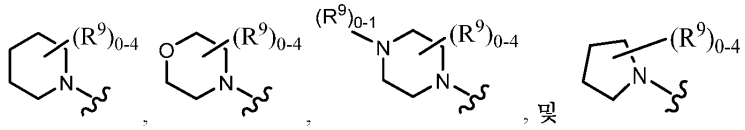
[0513]

[0514] 로부터 선택되고;

[0515] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0516] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-페닐, 및 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0517] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



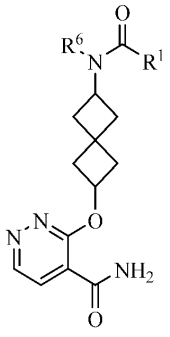
로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

[0518] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0519] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌$-CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0520] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0521] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVh)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

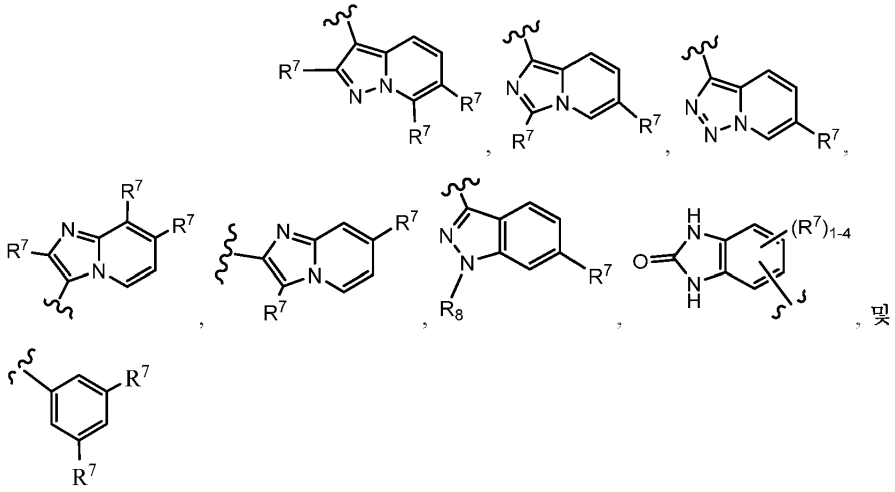


(IVh)

[0522]

[0523] 여기서

[0524] R^1은



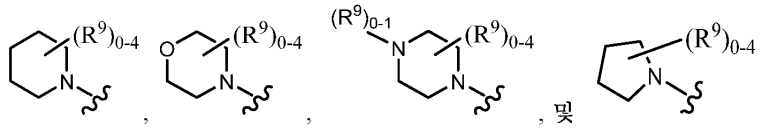
[0525]

[0526] 로부터 선택되고;

[0527] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0528] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$페닐, 및 $-(CH_2)_n-$헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0529] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고;

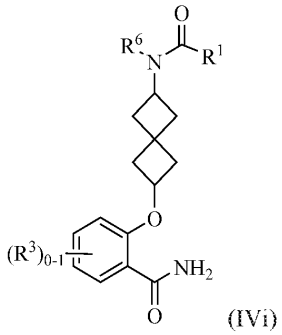
[0530] R^9는 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, OH, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0531] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$

알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{1-4} 알킬렌-$CO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0532] R^b는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, -$CONH(C_{1-4}$ 알킬), -$CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, -$CONH$-C_{1-4} 알킬렌-$O(C_{1-4}$ 알킬), -$CONH$-C_{1-4} 알킬렌-$N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 -$NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0533] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVi)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

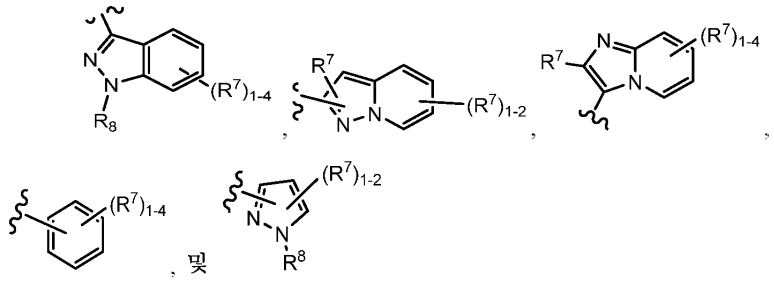


(IVi)

[0534]

[0535] 여기서

[0536] R^1은 독립적으로

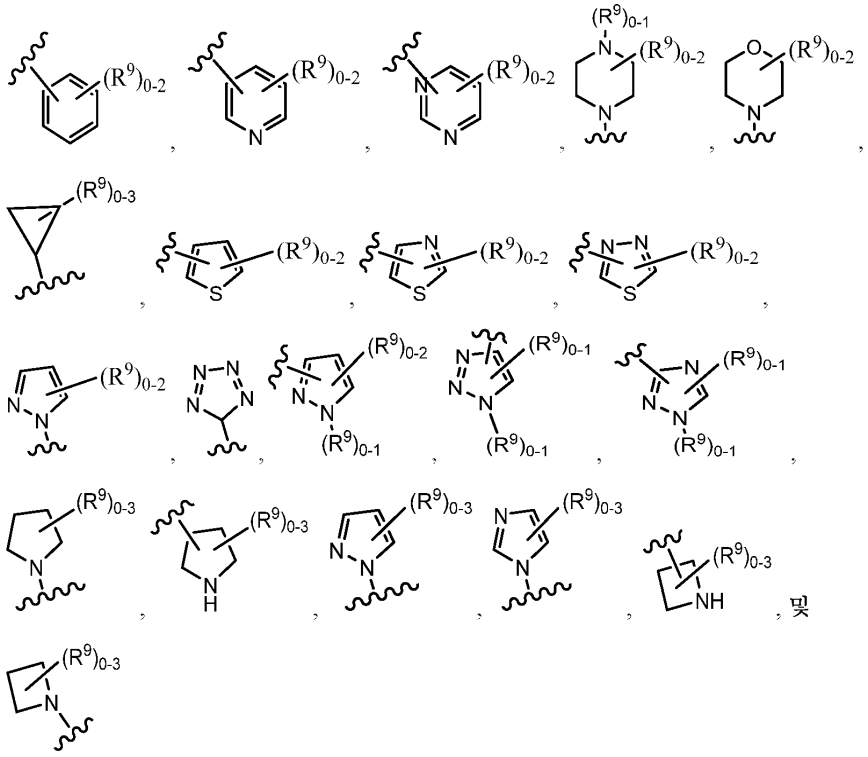


, 및

[0537]

[0538] 로부터 선택되고;

[0539] R^3은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시,



[0540]

[0541] 로부터 선택되며;

[0542] 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0543] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^8R^8$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), -O-헤테로사이클, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬 페닐, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0544] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$알킬, C(O)카르보사이클, C(O)헤테로사이클, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$알킬, C(O)O-카르보사이클, C(O)O-헤테로사이클, SO_2알킬, SO_2카르보사이클, SO_2헤테로사이클, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-카르보사이클, 및 $-(CH_2)_n$-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0545] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-4개의 R^9로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

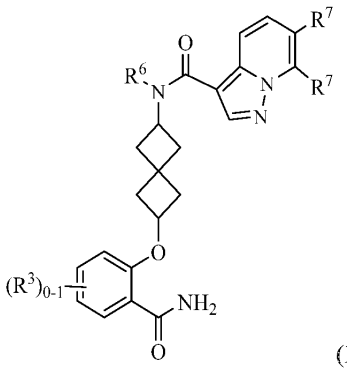
[0546] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ 알킬), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$알킬, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$카르보사이클, $-O(CHR^{10})_n$헤테로사이클, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0547] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0548] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0549] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, -CONH(C_{1-4} 알킬), -CON(C_{1-4} 알킬$)_2$, -CONH-C_{1-4} 알킬렌-O(C_{1-4} 알킬), -CONH-C_{1-4} 알킬렌-N(C_{1-4} 알킬$)_2$, 및 -NHCO_2(C_{1-4} 알킬)로부터 선택된다.

[0550] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVj)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

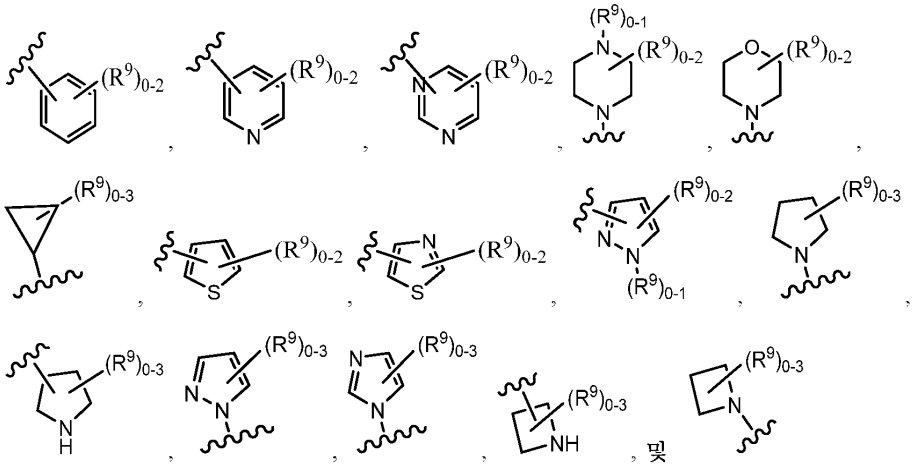


(IVj)

[0551]

[0552] 여기서

[0553] R^3은 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, Br, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시,



[0554]

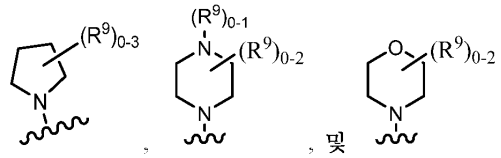
[0555] 로부터 선택되며;

[0556] 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0557] R^7은 각 경우에, 독립적으로 H, 0-4개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-4개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알콕시, NR^8R^8, C_{3-6} 시클로알킬, -O-헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로사이클은 0-4개의 R^9로 치환되고, 여기서 헤테로사이클은 탄소 원자 및 N, NR^8, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 ;

[0558] R^8은 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C(O)OC_{1-4}알킬 및 페닐로부터 선택되고;

[0559] 대안적으로, R^8 및 R^8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하고;

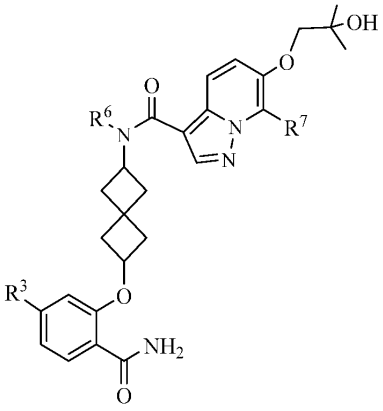
[0560] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OC_{1-4}$ 알킬; $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2NR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CR^{10}R^{10})_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0561] R^{10}은 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0562] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0563] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0564] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IVk)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

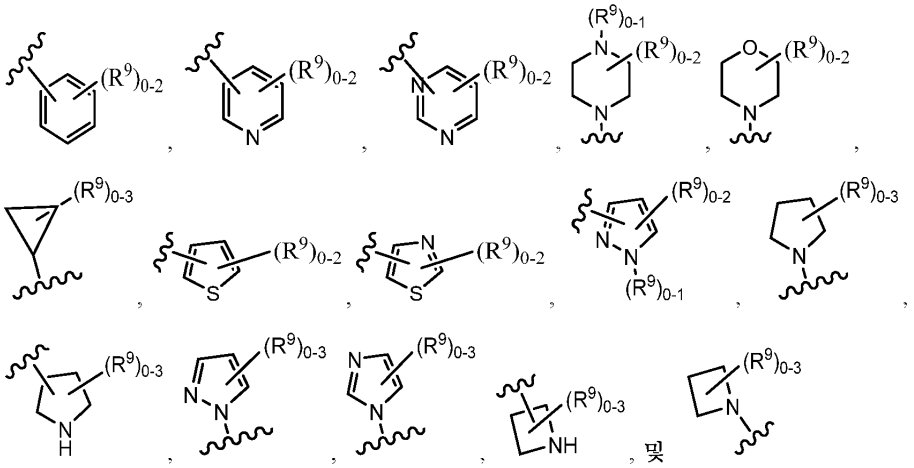


(IVk)

[0565]

[0566] 여기서

[0567] R^3은 각 경우에, 독립적으로 F, Cl, Br, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시,



[0568]

[0569] 로부터 선택되며;

[0570] 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알콕시는 0-4개의 R^9로 치환되고;

[0571] R^9는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OC_{1-4}$ 알킬; $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2NR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$헤테로사이클, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$, 및 $-(CH_2)_n$-4- 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알콕실, 카르보사이클, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0572] R^a는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 대안적으로, R^a 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 상기 알킬, 알킬렌, 및 헤테로사이클은 0-4개의 R^b로 치환되고;

[0573] R^b는 각 경우에, 독립적으로 =O, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌$-N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, 및 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0574] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 출원에 예시된 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0575] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[0576] N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아미드,

[0577] N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0578] N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0579] N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(옥솔란-3-일옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0580] N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,

[0581] 2-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-

카르복스아미드,

[0582] 3-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피라진-2-카르복스아미드,

[0583] 4-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리미딘-5-카르복스아미드,

[0584] 2-[(6-{6-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0585] 2-({6-[6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0586] 2-({6-[6-(옥산-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0587] N-{6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드,

[0588] N-{6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-5-시아노-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복스아미드,

[0589] 벤질 N-[6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]카르바메이트,

[0590] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0591] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0592] N-{6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드,

[0593] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0594] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0595] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0596] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0597] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0598] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0599] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0600] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0601] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0602] 메틸 3-[(3-{[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]카르바모일}피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)옥시]아제티딘-1-카르복실레이트,

[0603] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[(1,1-디옥소-1λ^{6}-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0604] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0605] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3-메탄술포닐프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0606] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0607] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0608] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0609] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0610] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-[(1,1-디옥소-1λ^{6}-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0611] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0612] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드,

[0613] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드,

[0614] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메탄술포닐-2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복스아미드,

[0615] 2-[((aR)-6-{[(4-메톡시페닐)카르바모일]아미노}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]벤즈아미드,

[0616] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복스아미드,

[0617] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0618] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0619] 4-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0620] 3-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-4-카르복스아미드,

[0621] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0622] 2-({(aR)-6-[8-시클로프로필-7-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0623] 3-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리다진-4-카르복스아미드,

[0624] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0625] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(1-메틸-

1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0626] 2-[((aR)-6-{3-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-메탄술포닐벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0627] 2-({(aR)-6-[3-메탄술포닐-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0628] 2-[((aR)-6-{3-메탄술포닐-5-[1-(Â²Hâ,*f*)메틸-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0629] 2-({(aR)-6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0630] 2-[((aR)-6-{3'-메탄술포닐-[1,1'-비페닐]-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0631] 2-({(aR)-6-[3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0632] 2-({(aR)-6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0633] 2-({(aR)-6-[3'-메탄술포닐-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0634] 2-[((aR)-6-{6-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0635] 2-[((aR)-6-{6-클로로-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0636] 2-({(aR)-6-[6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-b]피리다진-2-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0637] 2-[((aR)-6-{6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0638] N^2-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}이미다조[1,2-a]피리딘-2,6-디카르복스아미드,

[0639] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0640] 2-({(aR)-6-[8-시클로프로필-7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0641] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0642] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0643] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-메틸-1H-인다졸-5-카르복스아미드,

[0644] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0645] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드,

[0646] 2-[((aR)-6-{이미다조[1,2-a]피리딘-7-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0647] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}퀴놀린-3-카르복스아미드,

[0648] 2-{[(aR)-6-(1-페닐-1H-피라졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0649] 2-({(aR)-6-[4-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0650] 2-[((aR)-6-{이미다조[1,2-a]피리딘-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0651] 2-[((aR)-6-{6-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0652] 2-{[(aR)-6-(3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0653] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0654] 2-({(aR)-6-[3-메톡시-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0655] 2-[((aR)-6-{6-[2-(디메틸아미노)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0656] 6-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0657] 2-({(aR)-6-[6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0658] 2-{[(aR)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0659] 2-({(aR)-6-[5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0660] 2-{[(aR)-6-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0661] 2-({(aR)-6-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0662] 2-({(aR)-6-[1-메틸-5-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0663] 2-({(aR)-6-[4-메틸-2-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0664] 2-{[(aR)-6-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0665] 2-({(aR)-6-[2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-4-메틸-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0666] 2-({(aR)-6-[1-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0667] 2-({(aR)-6-[2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0668] 5-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0669] 2-({(aR)-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0670] 2-({(aR)-6-[5-(2,2-디플루오로에톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0671] 2-{[(aR)-6-(4-메틸-2-페닐-1,3-티아졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0672] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0673] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0674] 2-({(aR)-6-[6-메톡시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-

일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0675] 2-[((aR)-6-{6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0676] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0677] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0678] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0679] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-4-카르복스아미드,

[0680] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0681] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0682] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0683] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0684] 2-{[(aR)-6-(3-메탄술포닐벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0685] 2-{[(aR)-6-(4-tert-부틸피리딘-2-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0686] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-[1-(Â²Hâ,f)메틸-1H-피라졸-4-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0687] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0688] 2-({(aR)-6-[3-tert-부틸-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0689] 2-({(aR)-6-[3-tert-부틸-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0690] 2-({(aR)-6-[6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0691] 2-[((aR)-6-{6-[(1E)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0692] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0693] 2-({(aR)-6-[6-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0694] 2-{[(aR)-6-(3-브로모-5-메탄술포닐벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0695] 2-[((aR)-6-{6-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0696] 2-[((aR)-6-{6-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0697] 2-({(aR)-6-[6-(4,4,4-트리플루오로부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0698] 2-({(aR)-6-[6-(3-메톡시-3-메틸부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0699] 2-[((aR)-6-{6-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0700] 2-[((aR)-6-{6-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0701] 2-{[(aR)-6-(6-{2-[(4S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일]에톡시}피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0702] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0703] 2-[((aR)-6-{6-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0704] 2-({(aR)-6-[1-(피리딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0705] 2-({(aR)-6-[2-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0706] 2-[((aR)-6-{3-[메틸(페닐)술파모일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0707] 1-벤질-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0708] 2-({(aR)-6-[3-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0709] 2-({(aR)-6-[3-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0710] 2-({(aR)-6-[4-메틸-2-(피리딘-3-일)-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0711] 2-({(aR)-6-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0712] 2-[((aR)-6-{2-[(프로판-2-일)술파모일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0713] 2-({(aR)-6-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0714] 2-({(aR)-6-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0715] 2-[((aR)-6-{3-[(1H-이미다졸-1-일)메틸]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0716] 2-({(aR)-6-[3-(5-메틸-1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0717] 2-[((aR)-6-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0718] 2-({(aR)-6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,3-티아졸-2-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0719] 2-({(aR)-6-[4-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-2-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0720] 2-({(aR)-6-[2-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0721] 2-({(aR)-6-[3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0722] 2-{[(aR)-6-(2-클로로-4-플루오로-5-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0723] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-카르복스아미드 1,1-디옥시드,

[0724] 2-{[(aR)-6-(4-플루오로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0725] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-카르복스아미드,

[0726] 2-{[(aR)-6-(4-클로로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0727] 2-[((aR)-6-{6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0728] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드,

[0729] 2-{[(aR)-6-(5-시아노-2-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0730] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-4-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0731] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-5-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0732] 2-{[(aR)-6-(3-시아노벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0733] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}이소퀴놀린-3-카르복스아미드,

[0734] 2-[((aR)-6-{3'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0735] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(4-시아노페닐)피리딘-3-카르복스아미드,

[0736] 2-[((aR)-6-{3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0737] 2-{[(aR)-6-(2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0738] 2-{[(aR)-6-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0739] 2-{[(aR)-6-(5-페닐-1,3-옥사졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0740] 2-({(aR)-6-[7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0741] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드,

[0742] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드,

[0743] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0744] 2-[((aR)-6-{8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0745] 6-(벤질옥시)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0746] 6-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0747] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0748] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-1-($^{2}H_3$)메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0749] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(2,2-디플루오로에틸)-6-플루오로-1H-인

다졸-3-카르복스아미드,

[0750] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-2-($^{2}H_3$)메틸-2H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0751] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-(3-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0752] 2-({(aR)-6-[7-(피롤리딘-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0753] 2-({(aR)-6-[7-(모르폴린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0754] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0755] 2-[((aR)-6-{3-시아노-5-[1-($^{2}H_3$)메틸-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0756] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0757] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-5-시클로프로필벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0758] 2-[((aR)-6-{3-시아노-5-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0759] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0760] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0761] 2-[((aR)-6-{3-시아노-5-[1-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0762] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-5-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0763] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0764] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0765] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(6-시아노피리딘-3-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0766] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0767] 2-[((aR)-6-{3-시아노-5-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0768] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0769] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0770] 2-[((aR)-6-{5-시아노-3'-메탄술포닐-[1,1'-비페닐]-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아

미드,

[0771] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0772] 2-[((aR)-6-{3-시아노-5-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0773] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-5-{4H,5H,6H,7H-[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일}벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0774] 2-{[(aR)-6-(3-시아노-5-{5-메틸-4H,5H,6H,7H-[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일}벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0775] 2-({(aR)-6-[3-시아노-5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0776] N-[6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0777] N-[6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0778] N-[6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0779] N-[6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0780] N-[6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0781] N-[6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0782] N-[6-(2-카르바모일-6-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0783] N-[6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0784] N-[6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0785] N-[6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0786] N-[6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0787] N-{6-[2-카르바모일-5-(디플루오로메톡시)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0788] N-[6-(2-카르바모일-5-클로로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0789] N-{6-[2-카르바모일-5-(1H-이미다졸-1-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0790] N-{6-[2-카르바모일-5-(피리미딘-2-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0791] N-{6-[2-카르바모일-5-(1H-피라졸-1-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로

[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0792] N-{6-[2-카르바모일-5-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0793] N-{6-[2-카르바모일-5-(피리딘-4-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0794] N-{6-[5-(아제티딘-3-일)-2-카르바모일페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0795] N-{6-[2-카르바모일-5-(피롤리딘-1-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0796] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0797] N-[6-({2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0798] N-{6-[2-카르바모일-5-(모르폴린-4-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0799] N-{6-[2-카르바모일-5-(6-플루오로피리딘-2-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0800] 메틸 5-[4-카르바모일-3-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)페닐]피리딘-3-카르복실레이트,

[0801] 2-메톡시에틸 N-{5-[4-카르바모일-3-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)페닐]피리딘-2-일}카르바메이트,

[0802] N-(6-{2-카르바모일-5-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0803] N-{6-[2-카르바모일-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0804] N-{6-[5-(6-아미노피리딘-2-일)-2-카르바모일페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0805] N-{6-[2-카르바모일-5-(피리딘-2-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0806] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[3'-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0807] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0808] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0809] N-(6-{[3'-(디플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0810] N-[6-({3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0811] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0812] N-[6-({3'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,

5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0813] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[3'-(메톡시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0814] N-(6-{[3'-(5-아미노-4-시아노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0815] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[3'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0816] N-{6-[2-카르바모일-5-(6-클로로피리딘-2-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0817] 3-[({[4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일]메톡시}카르보닐)아미노]프로판산,

[0818] tert-부틸 3-[({[4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일]메톡시}카르보닐)아미노]프로파노에이트,

[0819] 5-플루오로-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-N3-프로필-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0820] N-(6-{[3'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0821] N-[6-({3'-시아노-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0822] N-[6-({3'-시아노-5'-니트로-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0823] 4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3,5-디카르복실산,

[0824] N-{6-[2-카르바모일-5-(피리딘-3-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0825] 2-아미노-2-[4'-카르바모일-3'-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일]아세트산,

[0826] N-(6-{[3',5'-비스(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0827] N-[6-(2-카르바모일-5-히드록시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0828] N-{(aR)-6-[5-(3-아미노아제티딘-1-일)-2-카르바모일페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0829] N-(6-{[3'-(2-아미노에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0830] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(디메틸아미노)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0831] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(디메틸아미노)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0832] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(모르폴린-4-일)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0833] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(모르폴린-4-일)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-

2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0834] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0835] N-(6-{2-카르바모일-5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0836] N-[6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0837] N-[6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0838] N-[6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0839] N-[6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0840] N-[6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0841] N-[6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0842] N-[6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0843] N-{6-[2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0844] N-{(aR)-6-[2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0845] N-{6-[2-카르바모일-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0846] N-(6-{2-카르바모일-5-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0847] N-(6-{2-카르바모일-5-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0848] 3-플루오로-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-4,4'-디카르복스아미드,

[0849] N-[6-(2-카르바모일-5-{5-[(모르폴린-4-일)메틸]티오펜-2-일}페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0850] 에틸 2-[4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일]아세테이트,

[0851] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3',4',5'-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0852] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3'-메탄술포닐-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0853] N3-[2-(디메틸아미노)에틸]-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0854] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({4'-메탄술포닐-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로

[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0855] 3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-N3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0856] N-(6-{[3'-(3-아미노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0857] 3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0858] N-(6-{2-카르바모일-5-[(1E)-4-히드록시부트-1-엔-1-일]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0859] (2E)-3-[4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일]프로프-2-엔산,

[0860] 4-플루오로-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0861] 3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-N3-(2-메톡시에틸)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0862] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-(6-{[3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0863] 4-플루오로-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-N3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드,

[0864] 4'-카르바모일-3'-({6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산,

[0865] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3'-[(2-히드록시에틸)술파모일]-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0866] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-[6-({3'-술파모일-[1,1'-비페닐]-4-일}옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0867] N-(6-{[4'-플루오로-3'-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0868] N-{6-[5-(3-아미노프로필)-2-카르바모일페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0869] N-{(aR)-6-[2-카르바모일-5-(피롤리딘-3-일)페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0870] N-[(aR)-6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0871] N-[(aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0872] N-((aR)-6-{2-카르바모일-5-[(피롤리딘-3-일)메틸]페녹시}스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0873] N-{6-[5-(4-아미노부틸)-2-카르바모일페녹시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0874] 2-(2-아미노에톡시)-4-({6-[7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리미딘-5-카르복스아미드,

[0875] 2-({(aR)-6-[7-브로모-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0876] 2-({(aR)-6-[6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0877] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0878] 2-({(aR)-6-[6-(2,2-디플루오로프로폭시)-7-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0879] 2-[((aR)-6-{피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0880] 2-({(aR)-6-[6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0881] 2-({(aR)-6-[6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0882] 2-({6-[6-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0883] 2-[((aR)-6-{6-[3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로폭시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0884] 2-({(aR)-6-[6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0885] 2-({(aR)-6-[6-(모르폴린-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0886] 2-[((aR)-6-{6-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0887] 2-({(aR)-6-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0888] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0889] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0890] 2-[((aR)-6-{7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0891] 2-({(aR)-6-[7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0892] 2-({(aR)-6-[7-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0893] 2-[((aR)-6-{7-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0894] 2-[((aR)-6-{7-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0895] 2-[((aR)-6-{6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0896] 2-({(aR)-6-[7-(1-히드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0897] 2-[((aR)-6-{7-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0898] 2-[((aR)-6-{6-[(2R)-2-히드록시프로폭시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0899] 2-({(aR)-6-[7-(2,2-디플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0900] 2-[((aR)-6-{7-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0901] 2-[((aR)-6-{6-[(2S)-2-히드록시프로폭시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0902] 2-({(aR)-6-[7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0903] 2-[((aR)-6-{7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0904] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0905] 2-({(aR)-6-[7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0906] 2-[((aR)-6-{6-시클로부톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0907] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0908] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0909] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0910] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[(옥솔란-2-일)메톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0911] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(옥세탄-3-일옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0912] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[(옥세탄-2-일)메톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0913] 2-[((aR)-6-{이미다조[1,2-a]피라진-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0914] 2-({(aR)-6-[8-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0915] 메틸 3-{[3-({(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]옥시}아제티딘-1-카르복실레이트,

[0916] 2-[((aR)-6-{7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0917] 2-{[(aR)-6-(6-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0918] 2-({(aR)-6-[6-(3,3-디플루오로시클로부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0919] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0920] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(3-메탄술포닐프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0921] 2-[((aR)-6-{7-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0922] 2-[((aR)-6-{8-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0923] 2-{[(aR)-6-(6-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0924] 2-({(aR)-6-[7-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0925] 2-({(aR)-6-[7-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0926] 2-[((aR)-6-{7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0927] 2-({(aR)-6-[7-(3-아미노아제티딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0928] 2-({(aR)-6-[7-(3,3-디플루오로시클로부톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0929] 2-[((aR)-6-{7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0930] N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드,

[0931] 2-[((aR)-6-{6-[1-($^{2}H_3$)메틸-1H-피라졸-4-일]-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0932] 2-({(aR)-6-[6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0933] 2-[((aR)-6-{6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0934] 2-[((aR)-6-{6-[1-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0935] 2-({(aR)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0936] 2-[((aR)-6-{6-브로모-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0937] 2-({(aR)-6-[6-(모르폴린-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0938] 2-({(aR)-6-[7-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0939] 2-({(aR)-6-[6-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0940] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(디플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0941] 2-({(aR)-6-[6-(벤질옥시)-7-클로로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0942] 2-({(aR)-6-[6-(벤질옥시)-7-시클로프로필-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0943] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0944] 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로-3-시클로프로필인돌리진-1-카르복스아미드,

[0945] 2-({(aR)-6-[1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0946] 2-[((aR)-6-{5-메틸-1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0947] 2-{[(aR)-6-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0948] 2-[((aR)-6-{7-메톡시-1-메틸-1H,4H,5H-벤조[g]인다졸-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0949] 2-[((aR)-6-{7-메톡시-2-메틸-2H,4H,5H-벤조[g]인다졸-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0950] 2-[((aR)-6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0951] 2-[((aR)-6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0952] 2-({(aR)-6-[1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0953] 2-({(aR)-6-[1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0954] 2-[((aR)-6-{5-메틸-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0955] 2-({(aR)-6-[1-(4-메탄술포닐페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0956] 2-({(aR)-6-[1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0957] 2-{[(aR)-6-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0958] 2-{[(aR)-6-(2-페닐-1H-이미다졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0959] 2-({(aR)-6-[1-(4-시아노-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0960] 2-{[(aR)-6-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0961] 2-({(aR)-6-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0962] 2-({(aR)-6-[1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0963] 2-({(aR)-6-[1-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0964] 2-{[(aR)-6-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0965] 2-({(aR)-6-[1-(2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0966] 2-({(aR)-6-[1-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0967] 2-({(aR)-6-[1-(3-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0968] 2-({(aR)-6-[1-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0969] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(1-시아노-1-메틸에틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0970] 1-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0971] 6-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(1-시아노-1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0972] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-[(3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0973] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-[(1-히드록시시클로부틸)메틸]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0974] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(1-시아노-1-메틸에틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0975] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(1-시아노-1-메틸에틸)-6-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0976] 1-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0977] 1-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0978] 1-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0979] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-(1-시아노-1-메틸에틸)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0980] 1-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

[0981] 2-[((aR)-6-{6-[(3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0982] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[(3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0983] 2-({(aR)-6-[6-(벤질옥시)-3-[(디메틸아미노)메틸]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0984] 2-[((aR)-6-{2-[4-(시클로프로판술포닐)페닐]-1,3-티아졸-5-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0985] 2-({(aR)-6-[2-(4-시아노페닐)-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0986] 2-[((aR)-6-{2-[3-플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐]-1,3-티아졸-5-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0987] 2-({(aR)-6-[2-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-5-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0988] 2-[((aR)-6-{3-브로모이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[0989] 2-({(aR)-6-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0990] 2-{[(aR)-6-(3-tert-부틸벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[0991] 6-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-2-메틸-2H-인다졸-4-카르복스아미드,

[0992] 6-브로모-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복스아미드,

[0993] N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,4-디히드로-1H-3,1-벤족사진-8-카르복스아미드,

[0994] 2-({(aR)-6-[3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0995] 2-({(aR)-6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0996] 2-({(aR)-6-[6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0997] 2-({(aR)-6-[3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0998] 2-({(aR)-6-[6-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[0999] 1-({(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트,

[1000] 2-({(aR)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1001] 2-({(aR)-6-[6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1002] 2-({(aR)-6-[6-(벤질옥시)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1003] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1004] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1005] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1006] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1007] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1008] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1009] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1010] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1011] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1012] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1013] 2-({(aR)-6-[3-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1014] 2-[((aR)-6-{3-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[1015] 2-({(aR)-6-[3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1016] 2-({(aR)-6-[3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1017] 2-({(aR)-6-[3-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1018] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[2-(2-히드록시에틸)모르폴린-4-일]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1019] 2-{[(aR)-6-(3-{2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일}-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[1020] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[(N-메틸아세트아미도)메틸]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1021] 2-({(aR)-6-[3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1022] 2-({(aR)-6-[3-(디플루오로메틸)-6-[(3S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1023] 2-{[(aR)-6-(3-{8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,

[1024] 2-[((aR)-6-{6-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[1025] 2-({(aR)-6-[6-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1026] 2-({(aR)-6-[6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1027] 2-({(aR)-6-[3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드,

[1028] 2-아미노-N-{(aR)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일}퀴나졸린-4-카르복스아미드,

[1029] 2-[((aR)-6-{7-시클로프로필-6-[(1-히드록시시클로부틸)메톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드,

[1030] 2-({(aR)-6-[7-(벤질옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-2-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드, 및

[1031] 2-[((aR)-6-{6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드.

[1032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC_{50} 값 ≤ 10 μM을 갖는다.

[1033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC_{50} 값 ≤ 1 μM을 갖는다.

[1034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC_{50} 값 ≤ 0.1 μM을 갖는다.

[1035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC_{50} 값 ≤ 0.05 μM을 갖는다.

[1036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC_{50} 값 ≤ 0.01 μM을 갖는다.

[1037] II. 본 발명의 다른 실시양태

[1038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[1039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[1040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[1041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[1042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.

[1043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[1044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이상 ROCK 활성과 연관된 병태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 이상 ROCK 활성과 연관된 병태의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.

[1045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물을 제공한다.

[1046] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하고, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 저지하는 것; 및/또는 (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[1047] 본원에 사용된 "예방"은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함으로써 질환 상태의 재발의 위험을 감소 및/또는 최소화시키는 질환 상태의 방지적 치료이다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 예방 요법을 위한 환자가 선택될 수 있다. 예방 치료의 경우에, 임상 질환 상태의 병태는 나타내어질 수 있거나 아직 나타내어지지 않을 수 있다. "예방" 치료는 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉠 수 있다. 1차 예방은 임상 질환 상태를 갖는 것으로 아직 나타내어진 바 없는 환자에서의 질환 상태의 위험을 감소 또는 최소화시키기 위한 치료로서 정의되지만, 2차 예방은 동일한 또는 유사한 임상 질환 상태의 재발 또는 제2 발생의 위험을 최소화 또는 감소시키는 것으로서 정의된다.

[1048] 본원에 사용된 "방지"는 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상 질환-상태의 방지적 치료를 포괄한다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 방지적 요법을 위한 환자가 선택된다.

[1049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[1050] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 취합되어 추가 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적 실시양태임이 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로

의도된다.

[1051] III. 화학

[1052] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 그의 입체 및 광학 이성질체 및 라세미체가 존재하는 경우에 모든 이러한 이성질체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되고, 이는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용된 모든 방법 및 그 안에서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물을 제조하는 경우에, 이들은 통상적인 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내에 있다. 따라서 원하는 경우에, 화합물의 1종의 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 결과적으로 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 그들이 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[1053] 용어 "입체이성질체"는 공간 내 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는, 서로의 거울상이고 중첩가능하지 않은 한 쌍의 분자 종 중 하나를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2종의 거울상이성질체 종으로 구성된 조성물을 지칭하며, 여기서 조성물은 광학 활성이 없다.

[1054] 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들)의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 기호 "aR" 및 "aS"는 키랄성의 축을 함유하는 분자의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기재어 "R", "S", "aR" 및 "aS"는 코어 분자에 대한 원자 배위(들)를 나타내기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌 (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))에 정의된 바와 같이 사용되도록 의도된다.

[1055] 용어 "키랄"은 분자가 그의 거울상과 중첩될 수 없게 하는 분자의 구조적 특성을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자, 또는 키랄 분자들의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.

[1056] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_1 내지 C_{10} 알킬" 또는 "C_{1-10} 알킬" (또는 알킬렌)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, 및 C_{10} 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 예를 들어, "C_1 내지 C_6 알킬" 또는 "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기로 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "C_0 알킬" 또는 "C_0 알킬렌"이 사용되는 경우에, 이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

[1057] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알케닐" 또는 "C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1058] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알키닐" 또는 "C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하는 것으로 의도된다.

[1059] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. "C_1 내지 C_6 알콕시" 또는 "C_{1-6} 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[1060] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 또한 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도되는 "플루오로알킬"을 포함한다.

[1061] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C_1 내지 C_6 할로알콕시" 또는 "C_{1-6} 할로알콕시"는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 할로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[1062] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 비롯한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C_3 내지 C_7 시클로알킬" 또는 "C_{3-7} 시클로알킬"은 C_3, C_4, C_5, C_6, 및 C_7 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기, 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.

[1063] 본원에 사용된 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것을 주목한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[1064] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라

히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[1065] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 스피로 카르보사이클"은 고리가 1개의 공통 탄소 원자 (스피로 원자로 불림)를 통해 연결된 5- 내지 20-원 폴리시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 여기서 1개 이상의 고리는 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어떤 것도 완전 공액 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는 비시클릭 스피로 카르보사이클은 6 내지 14원이고, 보다 바람직하게는 7 내지 10원이다. 비시클릭 스피로 카르보사이클은 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 스피로 고리일 수 있다.

[1066] "아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 지칭하며, 예를 들어 페닐, 나프틸, 및 페난트라닐을 포함한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. "C_6 또는 C_{10} 아릴" 또는 "C_{6-10} 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", "C_6 또는 C_{10} 아릴" 또는 "C_{6-10} 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나 또는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, 및 CO_2CH_3으로 치환될 수 있다.

[1067] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, 및 CO_2CH_3으로 임의로 치환될 수 있다.

[1068] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 기"는, 포화, 부분 불포화, 완전 불포화이고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는, 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되고; 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.

[1069] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된

고리 및 스피로 화합물이 포함된다.

[1070] 5- 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐 및 피라졸로피리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1071] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 포함된다.

[1072] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이며, 이는 각각 제2 고리에 융합된다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이고, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.

[1073] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다.

[1074] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[1075] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).

[1076] 가교된 고리는 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것을 주목한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[1077] 용어 "반대이온"은 음으로 하전된 종, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트를 나타내는데 사용된다.

[1078] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용되는 경우에, 이는 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나

타낸다.

[1079] 본원에 언급된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체되며, 단 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우에 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 방향족 모이어티 상에는 케토 치환기가 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급된 경우에 이는 카르보닐 기 또는 이중 결합이 고리의 일부 (즉, 내부)인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자들 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다.

[1080] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)를 사용한 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.

[1081] 임의의 가변기가 화합물에 대해 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-3개의 R 기로 치환되는 것으로 제시되는 경우에 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[1082] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시되는 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되게 하는 원자를 표시하지 않고 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[1083] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[1084] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물이 변형된, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 기의 무기 또는 유기 산 염; 및 카르복실산과 같은 산성 기의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[1085] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1086] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내에 있는 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기를 참조한다:

[1087] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[1088] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[1089] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[1090] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 및

[1091] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

[1092] 카르복시 기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 그 자체로 화학식 I 화합물을 생성함으로써 전구약물로서 작용하는, 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되고, 이는 많은 경우에 가수분해가 주로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르 그 자체가 활성인 경우에 또는 가수분해가 혈액 중에서 발생하는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C_{1-6} 알카노일옥시-C_{1-6}알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C_{1-6}알콕시카르보닐옥시-C_{1-6}알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[1093] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)]에 기재되어 있다.

[1094] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 중수소는 그의 핵 내에 1개의 양성자 및 1개의 중성자를 가지며, 통상의 수소의 질량의 2배를 갖는다. 중수소는 "^{2}H" 또는 "D"와 같은 기호에 의해 나타내어질 수 있다. 그 자체로 또는 화합물 또는 기를 변형시키는데 사용되는 본원의 용어 "중수소화"는 탄소(들)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자(들)의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다.

[1095] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준물 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.

[1096] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 N-할로, $S(O)_2H$ 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[1097] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기에 관계 없이, 1종 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[1098] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "℃"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "sat" 또는 "saturated"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPL

C"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "^{1}H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

Me	메틸
Et	에틸
Pr	프로필
i-Pr	이소프로필
Bu	부틸
i-Bu	이소부틸
t-Bu	*tert*-부틸
Ph	페닐
Bn	벤질
Boc	*tert*-부틸옥시카르보닐
AcOH 또는 HOAc	아세트산
$AlCl_3$	염화알루미늄
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
BBr_3	삼브로민화붕소
BCl_3	삼염화붕소
BEMP	2-*tert*-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린
BOP 시약	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
버지스 시약	1-메톡시-N-트리에틸암모니오술포닐-메탄이미데이트
CBz	카르보벤질옥시
CH_2Cl_2	디클로로메탄
CH_3CN 또는 ACN	아세토니트릴
$CDCl_3$	듀테로-클로로포름
$CHCl_3$	클로로포름
mCPBA 또는 m-CPBA	*메타*-클로로퍼벤조산
Cs_2CO_3	탄산세슘

[1099]

$Cu(OAc)_2$	아세트산구리 (II)
Cy_2NMe	N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	1,2 디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DEA	디에틸아민
데스-마르틴	1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(1H)-온
DIC 또는 DIPCDI	디이소프로필카르보디이미드
DIEA, DIPEA 또는 휘니그 염기	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
cDNA	상보적 DNA
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-비스(디페닐포스피노)프로판
DuPhos	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠
EDC	*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보디이미드
EDCI	*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
(*S,S*)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 트리플루오로메탄술포네이트
Et_3N 또는 TEA	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
Et_2O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올

[1100]

GMF	유리 마이크로섬유 필터
그럽스 (II)	(1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2- 이미다졸리디닐리덴)디클로로 (페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄
HCl	염산
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N′,N′- 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HEPES	4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산
Hex	헥산
HOBt 또는 HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
H_2SO_4	황산
K_2CO_3	탄산칼륨
KOAc	아세트산칼륨
K_3PO_4	인산칼륨
LAH	수소화알루미늄리튬
LG	이탈기
LiOH	수산화리튬
MeOH	메탄올
$MgSO_4$	황산마그네슘
MsOH 또는 MSA	메틸술폰산
NaCl	염화나트륨
NaH	수소화나트륨
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
Na_2CO_3	탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na_2SO_3	아황산나트륨
Na_2SO_4	황산나트륨
NBS	N-브로모숙신이미드

[1101]

NCS	N-클로로숙신이미드
NH_3	암모니아
NH_4Cl	염화암모늄
NH_4OH	수산화암모늄
OTf	트리플레이트 또는 트리플루오로메탄술포네이트
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
$Pd(OAc)_2$	아세트산팔라듐(II)
Pd/C	탄소 상 팔라듐
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)
Ph_3PCl_2	트리페닐포스핀 디클로라이드
PG	보호기
$POCl_3$	옥시염화인
i-PrOH 또는 IPA	이소프로판올
PS	폴리스티렌
SEM-Cl	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
SiO_2	실리카 산화물
$SnCl_2$	염화주석(II)
TBAI	테트라-*n*-부틸암모늄 아이오다이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
$TMSCHN_2$	트리메틸실릴디아조메탄
T3P®	프로판 포스폰산 무수물
TRIS	트리스 (히드록시메틸) 아미노메탄

[1102]

[1103] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있다.

[1104] IV. 생물학

[1105] 시험관내 검정

[1106] ROCK 억제제로서 본 발명의 화합물의 유효성은 20 mM HEPES, pH 7.5, 20 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij-35, 4 mM DTT, 5 μM ATP 및 1.5 μM 펩티드 기질 (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (서열식별번호: 1)을 함유하는 30 μL 검정에서 결정될 수 있다. DMSO의 최종 농도가 < 2%가 되도록 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, Rho 키나제 변이체를 사용하여 반응을 개시시켰다. 인큐베이션 후에, EDTA의 첨가에 의해 반응을 종료시키고, 인산화 및 비-인산화된 펩티드를 랩칩(LABCHIP)® 3000 판독기 (캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences))를 사용하여 분리하였다. 대조군은 화합물을 함유하지 않는 검정으로 이루어졌고, 배경은 효소 및 기질은 함유하지만 키나제 활성을 억제하기 위해 반응의 시작시부터 EDTA를 갖는 검정으로 이루어졌다. 화합물을 용량-반응 포맷으로 시험하였고, 키나제 활성의 억제를 화합물의 각각의 농도에서 계산하였다. 억제 데이터를 곡선-피팅 프로그램을 사용하여 피팅시켜 IC_{50}; 즉, 키나제 활성의 50%를 억제하는데 필요한 화합물의 농도를 결정하였다.

[1107] 대표적인 실시예를 상기 기재된 ROCK2 검정에서 시험하고, ROCK2 억제 활성을 갖는 것을 발견하였다. 그들의 ROCK2 억제 활성 (IC_{50} 값) ≤ 3 μM (3000 nM)을 관찰하여 하기 표 A에 제시하였다. ROCK2 IC_{50} 값의 범위는 하기와 같다: ROCK2 IC_{50}: ++++ (<5 nM) +++ (5-50 nM) ++ (50-250 nM) + (250 내지 2500 nM).

[1108] 표 A

실시예 번호	ROCK2 활성
1	++
2	++
3	+++

[1109]

실시예 번호	ROCK2 활성
4	+++
5	++
6	++++
7	+
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	++
13	++
14	+
15	++++
16	++++
17	++
18	++++
19	++++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++++
24	+++
25	++++
26	+++
27	+++
28	++++
29	+++
30	++++
31	+++
32	++++
33	++++

[1110]

실시예 번호	ROCK2 활성
34	+++
35	++++
36	+++
37	++
38	+++
39	++
40	++
41	++
42	++++
43	++++
44	+
45	++
46	++++
47	+++
48	++
49	++++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	++
58	++
59	+
60	+
61	++
62	+
63	+

[1111]

실시예 번호	ROCK2 활성
64	+++
65	++++
66	+++
67	+++
68	++
69	++
70	++
71	+
72	+++
73	+++
74	+
75	+
76	+
77	+++
78	++
79	++
80	+++
81	+++
82	++++
83	+
84	++
85	++
86	++
87	++
88	+
89	+
90	++
91	++
92	++
93	+++

[1112]

실시예 번호	ROCK2 활성
94	+++
95	++
96	++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	+++
108	++++
109	++
110	+++
111	++++
112	++++
113	+
114	+
115	+++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++

[1113]

실시예 번호	ROCK2 활성
124	+++
125	+++
126	++++
127	+++
128	+++
129	+
130	+
131	+++
132	+++
133	+++
134	++
135	+
136	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	++
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	++
149	++
150	+++
151	+
152	+++
153	+
154	++

[1114]

실시예 번호	ROCK2 활성
155	+
156	++
157	++
158	++
159	++
160	++
161	+++
162	+++
163	+
164	+
165	++
166	+++
167	++++
168	++++
169	+++
170	++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	++++
176	+
177	+++
178	
179	+++
180	++++
181	++++
182	++++
183	+++
184	+++

[1115]

실시예 번호	ROCK2 활성
185	++++
186	++++
187	++++
188	+
189	++++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	++++
196	++++
197	+++
198	++++
199	+++
200	+++
203	+++
208	+
209	+
210	+++
211	++++
212	+
213	+++
214	+
215	+++
216	+++
217	++++
218	+
219	+++
220	+++

[1116]

실시예 번호	ROCK2 활성
221	++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	++
227	+++
228	++
229	+++
230	++
231	++++
232	+++
233	+++
234	++
235	+++
236	+++
237	+++
238	++
239	+++
240	+++
241	+++
242	+++
243	++
244	++++
245	+++
246	+++
247	++++
248	+++
249	++++
250	++

[1117]

실시예 번호	ROCK2 활성
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	++++
259	+++
260	+++
261	++++
262	+++
263	+++
264	++
265	+++
266	++
267	+++
268	+
269	++
270	++
271	+++
272	++++
273	+++
274	++++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++

[1118]

실시예 번호	ROCK2 활성
281	+++
282	+++
283	++
284	++++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	++++
290	+++
291	+++
292	++++
293	+++
294	+++
295	+++
296	+++
297	++++
298	++++
299	+++
300	++++
301	+++
302	++++
303	++
304	+++
305	++++
306	++
307	+++
308	++++
309	++++
310	++++

[1119]

실시예 번호	ROCK2 활성
311	++
312	+++
313	+++
314	++++
315	+++
316	++++
317	+++
318	++++
319	+++
320	+++
321	+++
322	++++
323	++++
324	++++
325	+++
326	+++
327	++
328	++
329	++++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++

[1120]

실시예 번호	ROCK2 활성
341	++++
342	++++
343	+++
344	+++
345	+
346	++
347	+++
348	++
349	+++
350	+++
351	++++
352	+++
353	++
354	++
355	++
356	+++
357	++++
358	+++
359	++
360	+++
361	++
362	++
363	++++
364	++++
365	+++
366	+++
367	++++
368	+++
369	+
370	++++

[1121]

실시예 번호	ROCK2 활성
371	+++
372	++++
373	+
374	++
375	++
376	+++
377	+++
378	++
379	++
380	+++
381	+
382	+++
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	++
389	++
390	+
391	++
392	++
393	+++
394	+++
395	+++
396	+++
397	+++
398	+++
399	++
400	+++

[1122]

실시예 번호	ROCK2 활성
401	++++
402	+++
403	+++
404	+++
405	++++
406	++++
407	++++
408	+++
409	++++
410	+++
411	+++
412	+++
413	+++
415	++++
416	+++
417	+++
418	+++
419	++
420	+++
421	+++
422	+++
423	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	++++
429	+++
430	+++
431	+++

[1123]

실시예 번호	ROCK2 활성
432	+++
433	++++
434	+++
435	++++
436	++++
437	+++
438	+++
439	++++
440	++++
441	++++
442	+
443	+
444	++++
445	++++
446	++++
447	+++
448	++++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	++++
455	+++
456	++++
457	++
458	+++
459	+++
460	+++
461	++

[1124]

실시예 번호	ROCK2 활성
462	++++
463	++
464	+

[1125]

[1126] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[1127] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀젼과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기초로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[1128] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 속성에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 수많은 인자에 따라 제제화된다. 이들은, 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 속성; 작용제-함유 조성물을 투여할 환자; 조성물의 의도되는 투여 경로; 및 표적화된 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 수많은 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유로, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)]과 같은 용이하게 입수 가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[1129] 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은, 물론, 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 속성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 장애를 방지하거나, 그에 대항하거나 또는 그의 진행을 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.

[1130] 일반적 지침에 따라, 제시된 효능을 위해 사용되는 경우의 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 1일에 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 투여량은 일정 속도 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량은 매일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[1131] 본 발명의 화합물은 또한 비경구 투여에 의해 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내로 또는 피하로) 투여될 수 있다. 정맥내 또는 동맥내 투여되는 경우에 용량은 연속적으로 또는 간헐적으로 주어질 수 있다. 게다가, 제제는 활성 제약 성분의 점차적인 방출을 보장하는 근육내 및 피하 전달용으로 개발될 수 있다.

[1132] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[1133] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽과 관련하여 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로서 지칭됨)와의 혼합물로 투여된다.

[1134] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는, 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

[1135] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[1136] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페

놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.

[1137] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[1138] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 시간 기간에 걸친 의약의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.

[1139] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 수용을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[1140] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 덱스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여를 위한 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충제 물질을 함유한다. 단독의 또는 조합된 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산은 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올과 같은 보존제를 함유할 수 있다.

[1141] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료되는 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[1142] 본 발명의 화합물은 또한 ROCK의 억제를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준물 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 ROCK를 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[1143] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은: (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치하는, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는 제약 조성물; 및, (c) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애 (이전에 정의된 바와 같음)의 치료를 위해 사용될 수 있음을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 명시한다. 제조 물품은 추가로: (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[1144] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/벌크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[1145] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해

제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 수단의 부착 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[1146] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 기재한 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 기재한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[1147] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다. 하기 실시예는 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조되고, 단리되고, 특징화된다.

[1148] VI. 반응식을 포함한 일반적 합성

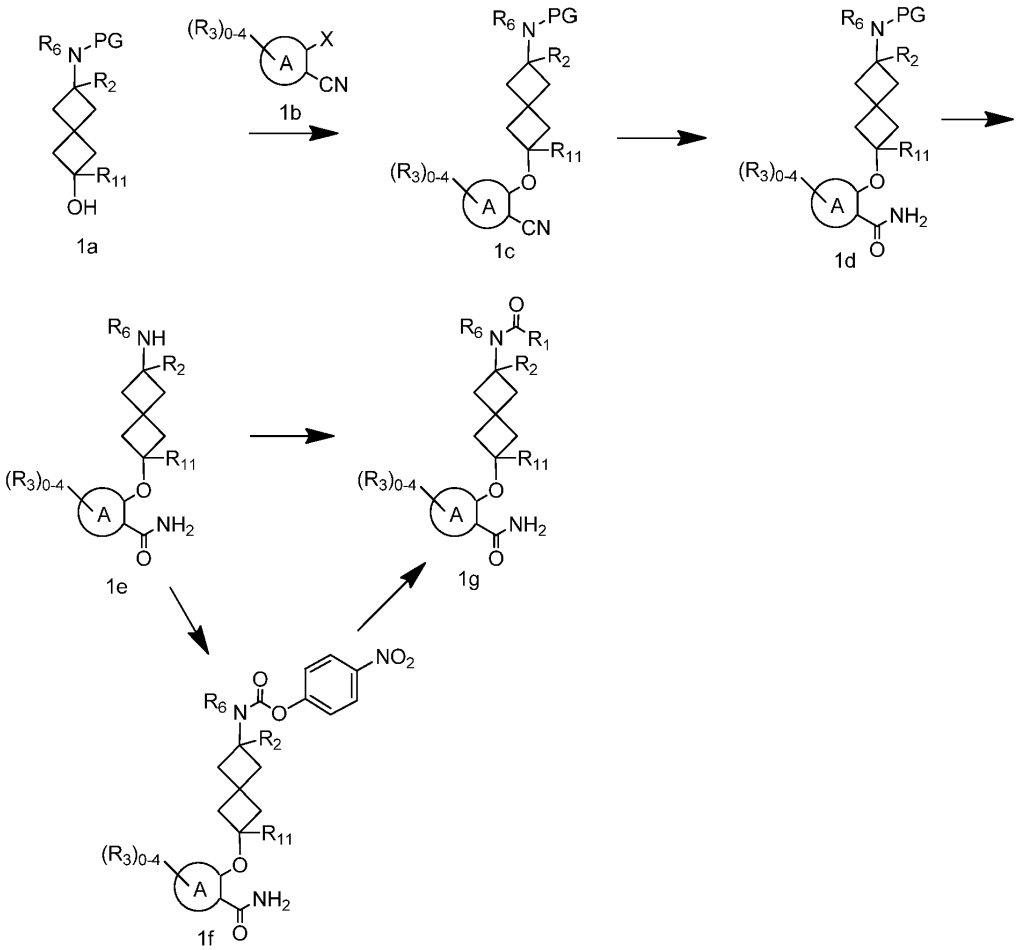
[1149] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 방법에 의해 합성될 수 있다 (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식은 하기에 기재되어 있다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 다양한 단계는 대안적 순서로 수행될 수 있다.

[1150] 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물의 예가 이후 제시되는 중간체 및 실시예 섹션에 주어져 있다. 호모키랄 예의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 변환의 부분입체선택성을 제어하는 기능을 하는 키랄 보조 관능기의 라세미 중간체 내로의 혼입을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이는 키랄 보조기의 절단 시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공한다.

[1151] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 이들에 대한 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은, 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 실시될 변환에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 일치해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것보다 하나의 특정한 방법 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

[1152] 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 진료의에 대해 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 문헌 [Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))]이다.

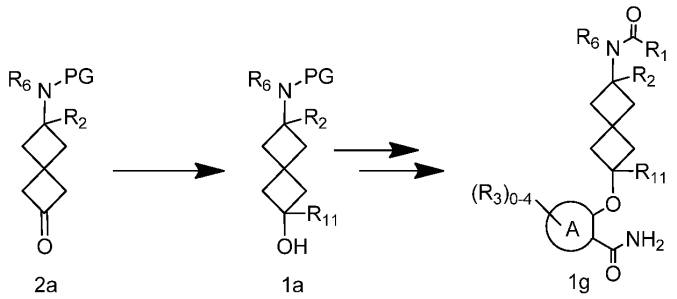
[1153] 반응식 1



[1154]

[1155] 반응식 1은 스피로헵탄 알콜 1a 및 아릴/헤테로아릴 니트릴 1b로부터의 화합물 1g의 합성을 나타낸다. 스피로헵탄 알콜 1a 및 아릴/헤테로아릴 니트릴 1b는 또한 상업적으로 입수가능하거나, 또는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 알콜 1a를 염기 예컨대 NaH에 의해 처리한 다음, 아릴/헤테로아릴 니트릴 1b를 첨가하며, 여기서 X는 이탈기 예컨대 F, Cl, Br 또는 메실레이트이다. 대안적으로, 1a와 1b (X = OH인 경우) 사이의 커플링은 미츠노부 반응을 통해 달성될 수 있다. R_6 = H인 경우, 염기의 존재 하에 친전자성 시약에 의한 반응은 생성물 1c를 수득하며, 여기서 R_6은 알킬 또는 치환된 알킬 기이다. R_6은 1c 내로 도입한 후에 또는 후속적 화합물에서 추가로 유도될 수 있다. 니트릴 중간체 1c는 K_2CO_3/MgO 및 H_2O_2에 의한 처리를 통해 1급 아미드 1d로 전환될 수 있다. 1d 상의 보호기 (PG)를 특정 보호기에 기반하여 적절한 수단을 통해 제거하는 것은 아민 1e를 수득한다. R_6 = H인 경우, 시약 예컨대 $NaBH_3CN$ 또는 $Na(OAc)_3BH$를 사용하는 적절한 케톤 또는 알데히드에 의한 환원성 아미노화는 생성물 1e를 수득하며, 여기서 R_6이 알킬 또는 치환된 알킬 기이다. R_6은 1e 내로 도입한 후에 또는 후속적 화합물에서 추가로 유도될 수 있다. 아민 1e는 적절한 시약에 의한 처리로 1g (아미드, 카르바메이트 또는 우레아)로 직접적으로 전환된다. 아미드는, 커플링 시약 예컨대 BOP, T3P 또는 HATU를 사용하는 카르복실산의 커플링을 통해, 또는 산 클로라이드에 의한 반응을 통해 형성될 수 있다. 카르바메이트는 클로로포르메이트 시약 및 염기 예컨대 TEA 또는 DIEA에 의한 반응을 통해 제조될 수 있다. 우레아는 이소시아네이트에 의한 처리를 통해 형성될 수 있다. 대안적으로, 4-니트로페닐 클로로포르메이트에 의한 아민 1e의 반응은 카르바메이트 1f를 수득한다. 염기의 존재 하에 알콜에 의한 1f의 처리는 카르바메이트 생성물 1g를 수득한다. 염기의 존재 하에 아민에 의한 1f의 처리는 우레아 생성물 1g를 수득한다.

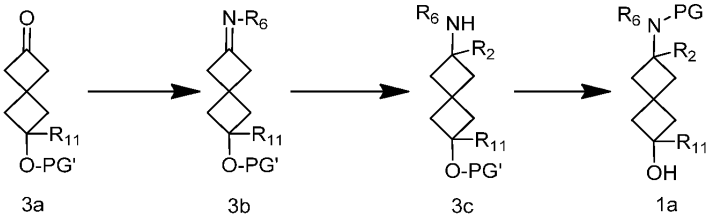
[1156] 반응식 2



[1157]

[1158] 반응식 2는 알콜 1a에서의 R_{11}의 도입을 나타낸다. 케톤 2a는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. R_{11} 기를 갖는 유기금속 시약, 예컨대 그리냐르 시약 (R_{11}-MgBr) 또는 유기리튬 종 (R_{11}-Li)에 의한 2a의 반응은 알콜 1a를 수득한다. R_{11}은 1a 내로 도입 후에 또는 후속적 화합물에서 추가로 유도될 수 있다. 화합물 1a는 상기 기재된 바와 같이 1g로 전환될 수 있다.

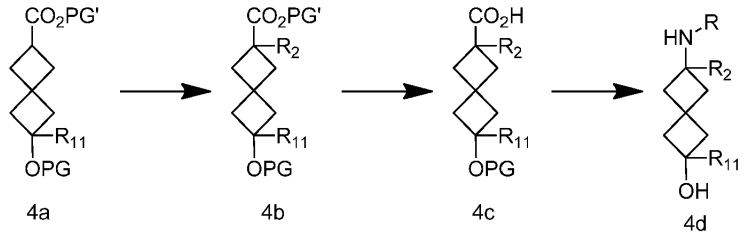
[1159] 반응식 3.



[1160]

[1161] 반응식 3은 케톤 3a로부터 스피로헵탄 알콜 1a의 합성을 나타내며, 이는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 탈수 조건, 즉 딘-스타크 트랩, 분자체 또는 트리메틸오르토포르메이트 하에 R_6-NH_2와의 반응은 이민 3b를 수득한다. 시약 예컨대 $NaBH_4$에 의한 3b의 환원은 3c를 수득하며, 여기서 R_2 = H이다. 대안적으로, R_2 기를 갖는 유기금속 시약, 예컨대 그리냐르 시약 (R_2-MgBr) 또는 유기리튬 종 (R_2-Li)과의 3b의 반응은 아민 3c를 수득한다. 적절한 조건 (즉 PG' = TBS인 경우, TBAF) 하에 아민 관능기의 보호 및 보호기 PG'의 제거는 화합물 1a를 수득하며, 이는 표적 분자 (1g)로 가공될 수 있다.

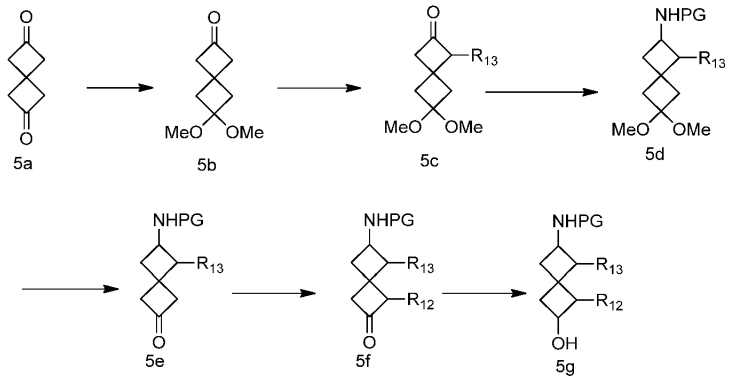
[1162] 반응식 4.



[1163]

[1164] 반응식 4는 에스테르 4a로부터의 알콜 4d의 합성을 나타내며, 이는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 염기 예컨대 NaHMDS 또는 LDA에 의해 에스테르 4a를 탈양성자화한 다음, 친전자체 R_2-X (여기서 X는 이탈기 예컨대 할로겐 또는 메실레이트임)를 첨가하여, 4b를 수득한다. R_2는 4b 내로 도입 후에 또는 후속적 화합물에서 추가로 유도될 수 있다. 4b의 비누화는 산 4c를 수득한다. PG 아민 유도체 4d를 제거한 후에 4c의 쿠르티우스 재배열 (가능한 시약이 DPPA 및 알콜 예컨대 t-BuOH 또는 BnOH를 포함함)이 수득된다. 화합물 4d는 약술된 바와 같이 1g로 가공될 수 있다.

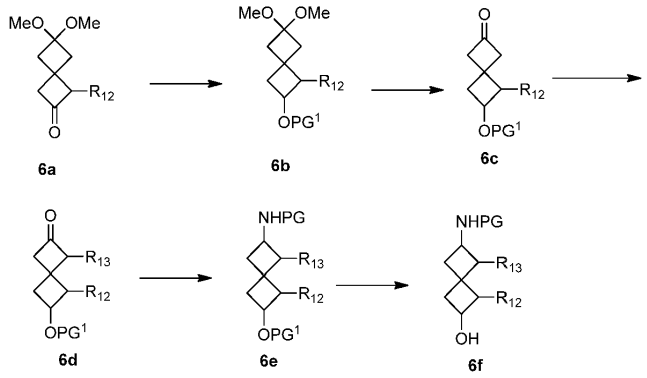
[1165] 반응식 5.



[1166]

[1167] 반응식 5는 치환된 스피로헵탄 5g로의 경로를 나타낸다. 상업적으로 입수가능한 (또는 공지된 절차를 통해 제조된) 디케톤 5a는 모노케탈 5b로 전환되고, 후속적으로 염기 예컨대 LiHMDS, LDA 등에 의한 탈양성자화, 및 친전자체 예컨대 $R_{13}X$를 통해 관능화되어 5c를 제공한다. 이 절차가 반복되어 동일한 고리 상에 다중 R_{13} 기가 허용될 수 있다. 적절한 조건 (예컨대 아민/$NaBH_4$/메탄올) 하에서의 환원성 아미노화는 유사체 5d를 수득한다. 산성 조건, 예컨대 TsOH 또는 HCl 하에서의 케탈 기의 뒤이은 분해는 케톤 5e를 드러낸다. 임의로, 5e는 염기 예컨대 LiHMDS, LDA 등에 의한 탈양성자화, 및 친전자체 예컨대 $R_{12}X$에 의한 처리를 통해 관능화되어 5f를 제공할 수 있다. 이 절차가 반복되어 5f의 동일한 고리 상에 다중 R_{12} 기가 허용될 수 있다. 5f의 케톤 관능기의 환원은 5g를 수득한다. 화합물 5g는 상기 기재된 바와 같이 1g와 관련된 화합물로 전환될 수 있다.

[1168] 반응식 6.



[1169]

[1170] 반응식 6은 치환된 스피로헵탄 6f의 합성을 나타낸다. 중간체 6a는 반응식 5에서 5c와 유사하게 제조되지만, 친전자체 R_{12}-X를 사용할 수 있다. 이 알킬화 절차가 반복되어 동일한 고리 상에 다중 R_{12} 기가 허용될 수 있다. 화합물 6a는 시약 예컨대 $NaBH_4$에 의해 환원되고, 생성된 알콜은 보호되어 화합물 6b를 수득할 수 있다. 케탈 분해 및 환원성 아미노화는 화합물 6c를 수득한다. 임의로, 6c는 염기 예컨대 LiHMDS, LDA 등에 의한 탈양성자화, 및 친전자체 예컨대 $R_{13}X$에 의한 처리를 통해 관능화되어 6d를 제공할 수 있다. 이 절차가 반복되어 6d의 동일한 고리 상에 다중 R_{13} 기가 허용될 수 있다. 적절한 조건 (예컨대 아민/$NaBH_4$/메탄올) 하에서의 환원성 아미노화는 유사체 6e를 수득한다. 선택적 탈보호는 알콜 6f를 수득한다. 화합물 6f는 상기 기재된 바와 같이 1g와 관련된 화합물로 전환될 수 있다.

[1171] 중간체 및 최종 생성물의 정제는 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행되었다. 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한, 사전패킹된 SiO_2 카트리지를 사용하여 헥산 및 EtOAc 또는 DCM 및 MeOH의 구배로 용리시켜 수행되었다. 역상 정제용 HPLC는 C18 칼럼을 사용하여 용매 A (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배로 또는 용매 A (90% 물, 10% CH_3CN, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% CH_3CN, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배로 또는 용매 A (98% 물, 2% CH_3CN, 0.05% TFA) 및 용매 B

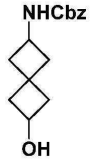
(98% CH_3CN, 2% 물, 0.05% TFA, UV 220 nm)의 구배로 용리시켜 (또는) 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 OBD 5u 30x100mm, 25분 구배 0-100% B. A = H_2O/CH_3CN/TFA 90:10:0.1. B = CH_3CN/H_2O/TFA 90:10:0.1로 수행되었다.

[1172] 달리 언급되지 않는 한, 최종 생성물의 분석은 역상 분석용 HPLC에 의해 수행되었다.

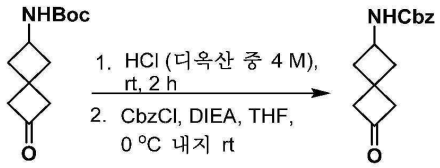
[1173] 방법 A: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 온도: 50 ℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분.

[1174] 방법 B: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 온도: 50 ℃; 구배: 3분 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분.

[1175] 중간체 1. 벤질 (6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1176] 

[1177] 중간체 1A. 벤질 (6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

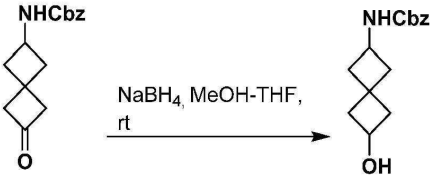
[1178] 

[1179] 상업적으로 입수가능한 tert-부틸 (6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (0.150 g, 0.666 mmol)를 HCl (디옥산) (5.0 mL 중 4 M, 20 mmol) 중에 용해시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, Et_2O (4x10 mL)로 공증발시키고, 추가로 고진공 하에 건조시켰다. 탈보호된 아미노스피로케톤, HCl 염을 무수 THF (5 mL) 중에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 그 후, Cbz-Cl (0.105 mL, 0.732 mmol)을 적가한 다음, DIEA (0.291 mL, 1.66 mmol)를 즉시 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 MeOH (0.5 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 (6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (0.153 g, 89% 수율)를 무색 시럽으로서 수득하였다.

[1180] MS (ESI) m/z: 260.1 $(M+H)^+$.

[1181] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 (s, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.95 (br s, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.14 (br d, J=2.9 Hz, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.50 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H).

[1182] 중간체 1.

[1183] 

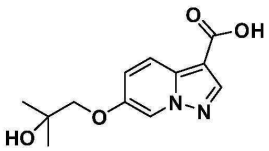
[1184] 벤질 (6-옥소스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (0.153 g, 0.590 mmol)를 무수 THF (3 mL)/MeOH (3 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. $NaBH_4$ (0.033 g, 0.885 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온이 되게 하였다. 추가의 30분 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (1 mL)로 켄칭하였다. 유기부를 감압 하에 농축시켜 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 포화 NH_4Cl (25 mL)로

처리하였다. 5분 후, 유기 상을 분리하고, 염수 (25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 (6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (0.154 g, 0.589 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1185] MS (ESI) m/z: 262.1 $(M+H)^+$.

[1186] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.27 (s, 5H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.74 (br s, 3H), 2.47 - 2.13 (m, 4H), 1.94 - 1.70 (m, 4H).

[1187] 중간체 2. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로-[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

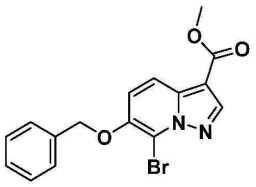
[1188] 

[1189] 에틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.250 g, 1.21 mmol)를 MeCN (10 mL) 중에 현탁시킨 다음, 2,2-디메틸옥시란 (1.62 mL, 18.2 mmol), K_2CO_3 (0.67 g, 4.85 mmol) 및 물 (0.667 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (4.5 mL)/THF (4.5 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (3.64 mL, 3.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 중간체 2 (0.185 g, 61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1190] MS (ESI) m/z: 251.0. $(M+H)^+$.

[1191] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

[1192] 중간체 3. 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

[1193] 

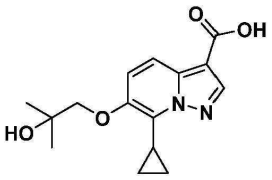
[1194] TFA (30 mL)를 자기 교반기가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 혼합물을 Ar 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, tert-부틸 (메시틸술포닐)옥시카르바메이트 (6.34 g, 20.0 mmol)를 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 Ar 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)로 켄칭하여, 백색 고체를 수득하였다. 반응 혼합물을 냉수 (150 mL)로 희석하고, 고체를 여과하고, 냉수로 pH~7.0까지 세척하였다. 수득된 고체를 DCM (75 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 15분 동안 Na_2SO_4와 교반하여 물을 제거하였다. 그 후, Na_2SO_4를 여과에 의해 제거하고, DCM 용액을 DCM (25 mL) 중 3-(벤질옥시)-2-브로모피리딘 (4.41 g, 16.1 mmol)의 냉각된 (빙조) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하게 하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (100 mL) 중에 용해시킨 다음, 메틸 프로피올레이트 (2.86 mL, 32.1 mmol) 및 K_2CO_3 (6.66 g, 48.2 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 수득된 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 물 (3x250 mL), 염수 (250 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 3 (0.88 g, 15% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1195] MS (ESI) m/z: 360.8 $(M+H)^+$.

[1196] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.16 (m, 6H), 5.24 (s, 2H),

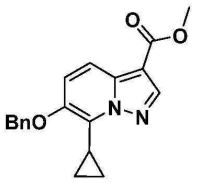
3.91 (s, 3H).

[1197] 중간체 4. 7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.



[1198]

[1199] 중간체 4A. 메틸 6-(벤질옥시)-7-시클로프로필-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



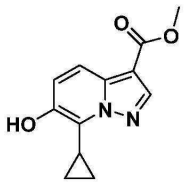
[1200]

[1201] 중간체 3 (350 mg, 0.969 mmol), 시클로프로필보론산 (333 mg, 3.88 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (10. 98 mg, 0.048 mmol), 트리시클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (35.7 mg, 0.097 mmol) 및 인산, 칼륨 염 (617 mg, 2.91 mmol)을 압력 바이알에 넣고, 혼합물을 탈기 (3x Ar/진공)하였다. 이어서, PhMe (10 mL) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하였다. 그 후, 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 4A (279 mg, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1202] MS (ESI) m/z: 323.0 $(M+H)^+$.

[1203] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (tt, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[1204] 중간체 4B. 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로-[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.



[1205]

[1206] 중간체 4A (150 mg, 0.465 mmol)를 THF (4 mL)/MeOH (4 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.324 mL, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10 wt%) (49.5 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 1시간 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 4B (103 mg, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1207] MS (ESI) m/z: 233.1 $(M+H)^+$.

[1208] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H).

[1209] 중간체 4.

[1210] 중간체 4B (0.050 g, 0.215 mmol)를 MeCN (2.0 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디메틸옥시란 (0.288 mL, 3.23 mmol), K_2CO_3 (0.119 g, 0.861 mmol) 및 물 (0.133 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1 mL)/THF (1 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (0.646 mL, 0.646 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이

크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 중간체 4 (0.037 g, 59% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1211] MS (ESI) m/z: 291.0 $(M+H)^+$;

[1212] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.63 (tt, J=8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.11 - 1.02 (m, 2H).

[1213] 중간체 5. 메틸 6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1214] 

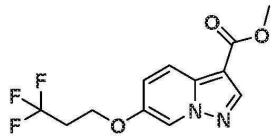
[1215] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.520 mmol), 1,3-디플루오로프로판-2-올 (0.090 mL, 1.04 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.394 g, 1.56 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (5 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.390 mL, 1.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트(Celite)®를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 5 (0.124 g, 88% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1216] MS (ESI) m/z: 271.0 $(M+H)^+$.

[1217] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.5, 2.3 Hz, 1H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.67 (dd, J=10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H);

[1218] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -231.76 (s, 2F).

[1219] 중간체 6. 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1220] 

[1221] 중간체 6을 적절한 알콜을 사용하여 중간체 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1222] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1223] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (qt, J=11.3, 5.8 Hz, 2H); ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -63.03 (s, 3F).

[1224] 중간체 7. 메틸 6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

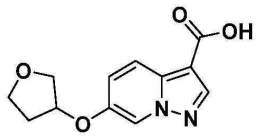
[1225] 

[1226] 중간체 7을 적절한 알콜을 사용하여 중간체 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1227] MS (ESI) m/z: 277.0 $(M+H)^+$.

[1228] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.67 (tt, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, J=11.7, 4.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (ddd, J=11.8, 9.4, 2.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H).

[1229] 중간체 8. 6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

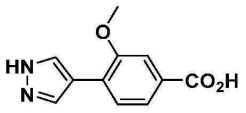
[1230] 

[1231] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.200 g, 1.04 mmol)를 MeCN (10 mL)에 이어서 3-브로모테트라히드로푸란 (0.131 mL, 1.35 mmol), K_2CO_3 (0.575 g, 4.16 mmol) 중에 현탁시키고, H_2O (0.667 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (4 mL)/THF (4 mL) 중에 용해시키고, 1M LiOH (4.16 mL, 4.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA로 산성화시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.155 g, 60% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

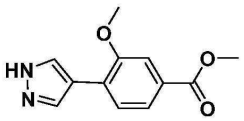
[1232] MS (ESI) m/z: 249.0 $(M+H)^+$.

[1233] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.36 (br s, 1H), 8.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.12 (ddt, J=6.1, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.77 (td, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H).

[1234] 중간체 9. 3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤조산의 제조.

[1235] 

[1236] 중간체 9A. 메틸 3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤조에이트의 제조.

[1237] 

[1238] 디옥산 (30 mL) 및 물 (5 mL) 중 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트 (1.32 g, 5.39 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (1.90 g, 6.46 mmol), 인산칼륨 (2.86 g, 13.47 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.197 g, 0.269 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 아르곤 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 이를 $NaHCO_3$ (3x) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 백색 고체 (0.86 g, 69% 수율)로서 단리시켰다.

[1239] MS (ESI) m/z: 233.0 $(M+H)^+$.

[1240] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (s, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

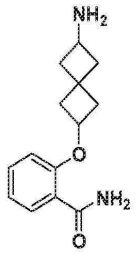
[1241] 중간체 9.

[1242] THF (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 중간체 9A (860 mg, 3.70 mmol)의 용액에 실온에서 LiOH (133 mg, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 아르곤 하에 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 용액으로 중화시켰다. 용매를 제거하여 중간체 143 (810 mg, 100% 수율)의 연한색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

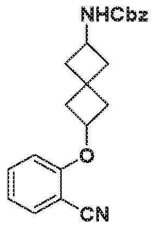
[1243] MS (ESI) m/z: 219.0 $(M+H)^+$.

[1244] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (br. s, 2H), 7.54 (br. s, 1H), 7.43 (br. s, 2H), 3.84 (s, 3H).

[1245] 중간체 10. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)벤즈아미드의 제조.

[1246] 

[1247] 중간체 10A. 벤질 (6-(2-시아노페녹시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

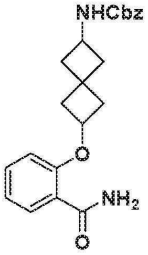
[1248] 

[1249] NaH (미네랄 오일 중 60wt%.) (33.7 mg, 0.842 mmol)를 무수 THF (3.0 mL) 중 용해된 벤질 (6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (중간체 1) (100 mg, 0.383 mmol)의 용액에 0℃에서 1 부분으로 첨가하였다. 30분 후, 2-플루오로벤조니트릴 (0.104 mL, 0.957 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 서서히 실온이 되게 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (2x50 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 (6-(2-시아노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (78 mg, 56% 수율)를 무색 시럽으로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[1250] MS (ESI) m/z: 363.1 $(M+H)^+$.

[1251] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=8.7, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.99 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 4.67 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H).

[1252] 중간체 10B. 벤질 (6-(2-카르바모일페녹시)스피로-[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1253] 

[1254] 벤질 (6-(2-시아노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (78 mg, 0.215 mmol)를 DMSO (2.0 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (89 mg, 0.646 mmol)에 이어서 MgO (43.4 mg, 1.08 mmol)로 처리하였다. 그 후, 수성 과산화수소 (30wt%.) (0.242 mL, 2.37 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다 (약간 발열). 5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 1M HCl (25 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 (6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (80 mg, 98% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다. 이 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1255] MS (ESI) m/z: 381.1 $(M+H)^+$.

[1256] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.72 (br dd, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H).

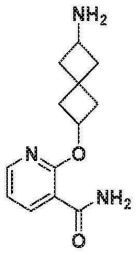
[1257] 중간체 10.

[1258] Pd/C (10 wt%) (22.38 mg, 0.021 mmol)를 THF (4 mL)/MeOH (4 mL) 중 벤질 (6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (80 mg, 0.210 mmol) 및 TEA (0.147 mL, 1.051 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기시키고, 수소 분위기 (1 atm; 풍선)에 1시간 동안 적용하였다. 현탁액을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)벤즈아미드 (50 mg, 97% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[1259] MS (ESI) m/z: 247.0 $(M+H)^+$.

[1260] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J=8.3, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.79 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (dt, J=11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (ddd, J=11.7, 6.7, 5.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.92 (ddd, J=11.3, 8.5, 3.0 Hz, 2H).

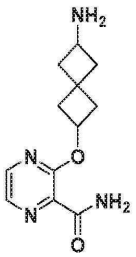
[1261] 중간체 11. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조

[1262] 

[1263] 중간체 11을 2-플루오로벤조니트릴 대신에 2-클로로니코티노니트릴을 사용하여 중간체 10에 기재된 것과 유사한 절차로 제조하였다.

[1264] MS (ESI) m/z: 248.1 $(M+H)^+$.

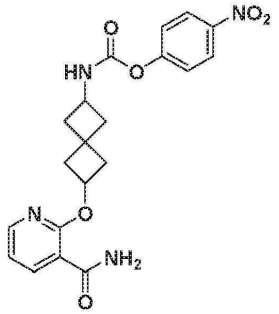
[1265] 중간체 12. 3-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)피라진-2-카르복스아미드의 제조

[1266] 

[1267] 중간체 12를 2-플루오로벤조니트릴 대신에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴을 사용하여 중간체 10에 기재된 것과 유사한 절차로 제조하였다.

[1268] MS (ESI) m/z: 249.1 $(M+H)^+$.

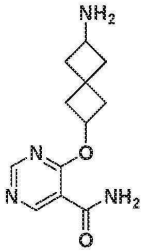
[1269] 중간체 13. 4-니트로페닐 (6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1270] 

[1271] 0℃에서 DCM 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (0.065 g, 0.324 mmol) 및 불순한 중간체 11 (0.08 g, 0.324 mmol)에 피리딘 (0.105 mL, 1.294 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc/물을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 1.0 N HCl 용액, 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 13 (115 mg, 52%, 60% 순도)을 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1272] MS (ESI) m/z: 413.1 $(M+H)^+$.

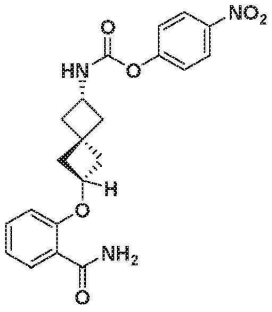
[1273] 중간체 14. 4-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)피리미딘-5-카르복스아미드의 제조.

[1274] 

[1275] 중간체 14를 2-플루오로벤조니트릴 대신에 4-클로로피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여 중간체 10에 기재된 것과 유사한 절차로 제조하였다.

[1276] MS (ESI) m/z: 249.0 $(M+H)^+$.

[1277] 중간체 15. 4-니트로페닐 ((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

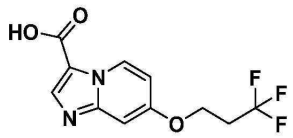
[1278] 

[1279] 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)벤즈아미드 (실시예 15A) (50 mg, 0.20 mmol)를 무수 THF (5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (0.089 mL, 0.508 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트 (49 mg, 0.24 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안

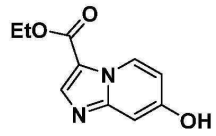
교반하였다. 반응 혼합물을 막 필터를 통해 여과하고, 생성물을 THF 중 용액으로서 사용하였다.

[1280] MS (ESI) m/z: 412.1 $(M+H)^+$.

[1281] 중간체 16. 7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1282] 

[1283] 중간체 16A. 에틸 7-히드록시이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

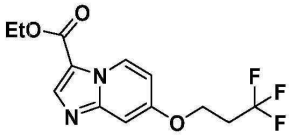
[1284] 

[1285] 실온에서 EtOH 중 2-아미노피리딘-4-올 (1.00 g, 9.08 mmol)의 현탁액 (10 mL)에 (E)-에틸 2-클로로-3-히드록시아크릴레이트 (2.05 g, 13.62 mmol)를 적가하였다. 반응물을 60℃에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%에서 15% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 에틸 7-히드록시이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (1.18 g, 63% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다.

[1286] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.37 (dd, J=7.7, 0.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.50 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[1287] MS (ESI) m/z: 207.0 $(M+H)^+$.

[1288] 중간체 16B. 에틸 7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

[1289] 

[1290] 에틸 7-히드록시이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.242 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (55.3 mg, 0.485 mmol), 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (184 mg, 0.727 mmol)이 들은 압력 바이알에 톨루엔 (3 mL) 및 트리-n-부틸포스핀 (0.179 mL, 0.727 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%에서 100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 에틸 7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (25 mg, 34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

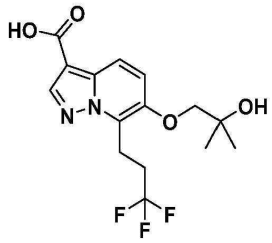
[1291] MS (ESI) m/z: 303.0 $(M+H)^+$.

[1292] 중간체 16.

[1293] THF (2 mL) 중 에틸 7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (10 mg, 0.033 mmol)의 용액에 실온에서 LiOH (7.92 mg, 0.331 mmol) 및 H_2O (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 16. (7 mg, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

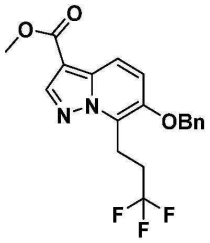
[1294] MS (ESI) m/z: 275.1 $(M+H)^+$.

[1295] 중간체 17. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.



[1296]

[1297] 중간체 17A. 메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.



[1298]

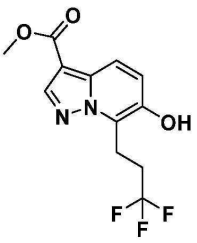
[1299] 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.400 g, 1.107 mmol), 칼륨 (3,3,3-트리플루오로프로필)트리플루오로보레이트 (0.248 g, 1.22 mmol), 탄산칼륨 (0.459 g, 3.32 mmol) 및 Pd-RuPhos G2 (0.043 g, 0.055 mmol)를 압력 바이알에 넣었다. 이어서, PhMe (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 80℃에서 84시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.262 g, 63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1300] MS (ESI) m/z: 379.1 $(M+H)^+$.

[1301] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.7 Hz, 5H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 2H).

[1302] ^{19}F-NMR: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -66.64 (s, 3F).

[1303] 중간체 17B. 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.



[1304]

[1305] 메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.240 g, 0.634 mmol)를 THF (4 mL) 및 MeOH (4 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.442 mL, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, Pd-C (10 wt%) (0.068 g, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 H_2 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.183 g, 100% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1306] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1307] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H).

[1308] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -65.22 (s, 3F).

[1309] 중간체 17.

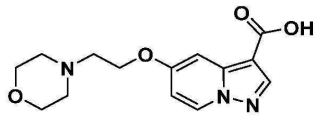
[1310] 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.347 mmol)를 MeCN (3.00 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디메틸옥시란 (0.232 mL, 2.60 mmol), K_2CO_3 (0.192 g, 1.39 mmol) 및 물 (0.200 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL)/THF (1.5 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (1.041 mL, 1.041 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF/MeCN/H_2O/TFA 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (37 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1311] MS (ESI) m/z: 370.0 $(M+H)^+$.

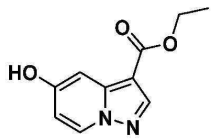
[1312] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 1.25 (s, 6H).

[1313] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -65.28 (s, 3F)

[1314] 중간체 18. 5-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1315] 

[1316] 중간체 18A. 에틸 5-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

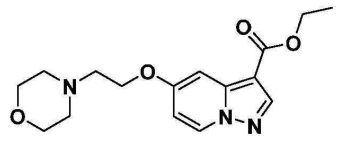
[1317] 

[1318] 에틸 5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (580 mg, 2.63 mmol)를 EtSH (5 mL) 중 삼브로민화알루미늄 (3.51 mg, 13.2 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, DCM으로 희석하였다. MeOH를 적가한 다음, 물을 적가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 5-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (180 mg, 33% 수율)을 수득하였다.

[1319] MS (ESI) m/z: 207.2 $(M+H)^+$.

[1320] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.42 (dd, J=7.5, 0.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 6.67 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1321] 중간체 18B. 에틸 5-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

[1322] 

[1323] DMF (2 mL) 중 에틸 5-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (40 mg, 0.194 mmol)가 들은 바이알에 4-(2-브로모에틸)모르폴린, 히드로브로마이드 (80 mg, 0.291 mmol) 및 Cs_2CO_3 (190 mg, 0.582 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰

다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-20% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 에틸 5-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (51 mg, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1324] MS (ESI) m/z: 320.3 $(M+H)^+$.

[1325] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

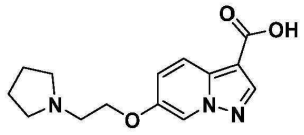
[1326] 중간체 18.

[1327] MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 에틸 5-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (51 mg, 0.16 mmol)에 1M LiOH (2 mL, 2.000 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화시킨 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 중간체 18 (60 mg, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1328] MS (ESI) m/z: 292.3 $(M+H)^+$.

[1329] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.53 (dd, J=7.6, 0.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H).

[1330] 중간체 19. 6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산, TFA

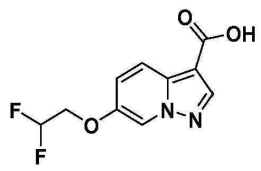
[1331] 

[1332] 에틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.025 g, 0.12 mmol)를 MeCN (1.0 mL)/THF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이어서 1-(2-브로모에틸)피롤리딘, 히드로브로마이드 (0.035 g, 0.133 mmol) 및 탄산세슘 (0.079 g, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1 mL)/THF (1 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (0.364 mL, 0.364 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화시키고, DMF을 첨가하고, 수득된 용액을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산, TFA (0.029 g, 61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1333] MS (ESI) m/z: 276.0 $(M+H)^+$.

[1334] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.96 (br s, 1H), 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 3.71 (br d, J=4.1 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 4H).

[1335] 중간체 20. 6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산.

[1336] 

[1337] 에틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.080 g, 0.389mmol)를 MeCN (3.0 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.062 mL, 0.47 mmol) 및 탄산세슘 (0.379 g, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL)/THF (1.5 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성)

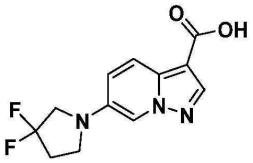
(1.94 mL, 1.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.064 g, 68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1338] MS (ESI) m/z: 243.0 $(M+H)^+$.

[1339] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=54.3, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (td, J=14.6, 3.4 Hz, 2H).

[1340] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125.92 (s, 2F).

[1341] 중간체 21. 6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산.

[1342] 

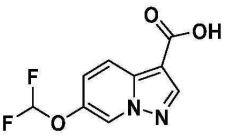
[1343] 메틸 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.196 mmol), 3,3-디플루오로피롤리딘, HCl (0.056 g, 0.39 mmol), BINAP (11 mg, 0.018 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.6 mg, 0.012 mmol) 및 탄산세슘 (0.224 g, 0.686 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 100℃에서 1일 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 MeOH (1.0 mL)/THF (1.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (0.588 mL, 0.588 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (23 mg, 44% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1344] MS (ESI) m/z: 268.0 $(M+H)^+$.

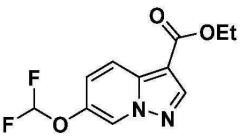
[1345] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.24 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (t, J=13.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H).

[1346] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -96.75 (s, 2F).

[1347] 중간체 22. 6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산.

[1348] 

[1349] 중간체 22A. 에틸 6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트

[1350] 

[1351] 에틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.485 mmol), K_2CO_3 (0.134 g, 0.970 mmol), 및 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (0.148 g, 0.970 mmol)를 DMF (2.2 mL) 및 물 (0.22 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 130℃로 20분 동안 가열하였다. 반응물을 물 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (3x25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. EtOAc을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 에틸 6-(디플루오로메톡

시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (74 mg, 60% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1352] MS (ESI) m/z: 257.0 $(M+H)^+$.

[1353] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (dd, J=9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J=73.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1354] 1H NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -82.68 (s, 2F)

[1355] 중간체 22.

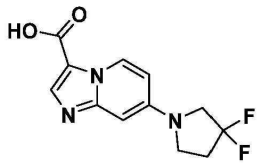
[1356] 에틸 6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.195 mmol)를 MeOH (1.5 mL)/THF (1.500 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (0.585 mL, 0.585 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.035 g, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1357] MS (ESI) m/z: 229.3 $(M+H)^+$.

[1358] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J=73.2 Hz, 1H).

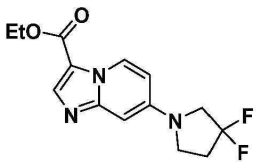
[1359] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -82.58 (s, 2F)

[1360] 중간체 23. 7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산, TFA



[1361]

[1362] 중간체 23A. 에틸 7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트.



[1363]

[1364] 에틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.372 mmol), 3,3-디플루오로피롤리딘, HCl (0.069 g, 0.48 mmol), BINAP (0.021 g, 0.033 mmol) 및 탄산세슘 (0.303 g, 0.929 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%에서 15% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 에틸 7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (102 mg, 93% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1365] MS (ESI) m/z: 296.0 $(M+H)^+$.

[1366] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J=12.9 Hz, 2H), 3.64 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[1367] ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -99.91 (s, 2F).

[1368] 중간체 23

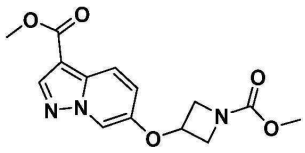
[1369] THF (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (102 mg, 0.345 mmol)의 용액에 LiOH (41.4 mg, 1.727 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산, TFA (89 mg, 68% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1370] MS (ESI) m/z: 268.0 $(M+H)^+$.

[1371] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.05 (dd, J=7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J=13.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.63 (tt, J=14.3, 7.4 Hz, 2H).

[1372] ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) d -73.75 (s, 3F), -99.89 (s, 2F).

[1373] 중간체 24. 메틸 6-((1-(메톡시카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.

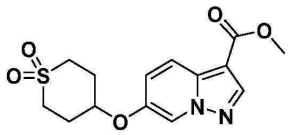
[1374] 

[1375] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.520 mmol), 메틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 (0.136 g, 1.04 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.394 g, 1.56 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 톨루엔 (5 mL) 및 트리-n-부틸포스핀 (0.39 mL, 1.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, MeOH/DCM (20 mL)으로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 메틸 6-((1-(메톡시카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.109 g, 69% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1376] MS (ESI) m/z: 306.0 $(M+H)^+$.

[1377] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

[1378] 중간체 25. 메틸 6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.

[1379] 

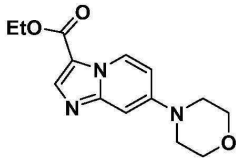
[1380] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.520 mmol), 4-히드록시테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (0.094 g, 0.62 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.328 g, 1.30 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.325 mL, 1.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (고체 로딩, 0-100% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.110 g, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1381] MS (ESI) m/z: 325.0 $(M+H)^+$.

[1382] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.53

(dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=4.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.26 (q, J=5.4 Hz, 4H).

[1383] 중간체 26. 에틸 7-모르폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트.



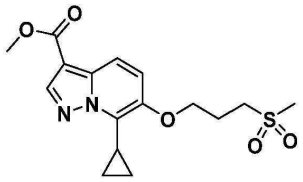
[1384]

[1385] 에틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.372 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5.0 mg, 0.022 mmol), BINAP (0.021 g, 0.033 mmol) 및 탄산세슘 (0.182 g, 0.557 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (2 mL) 및 모르폴린 (0.042 mL, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기한 다음, 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%에서 15% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 에틸 7-모르폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (89 mg, 87% 수율)를 담황갈색 고체로서 수득하였다.

[1386] MS (ESI) m/z: 276.1 $(M+H)^+$.

[1387] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 4H), 3.33 - 3.16 (m, 4H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1388] 중간체 27. 메틸 7-시클로프로필-6-(3-(메틸술포닐)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.



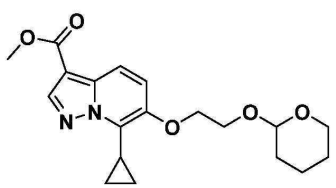
[1389]

[1390] 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.075 g, 0.32 mmol), 3-(메틸술포닐)프로판-1-올 (0.089 g, 0.65 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.244 g, 0.969 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, PhMe (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.242 mL, 0.969 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, MeOH/DCM (20 mL)으로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-(3-(메틸술포닐)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.094 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1391] MS (ESI) m/z: 353.1 $(M+H)^+$.

[1392] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 4.21 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.22 - 1.17 (m, 2H).

[1393] 중간체 28. 메틸 7-시클로프로필-6-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트



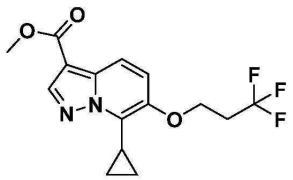
[1394]

[1395] 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.431 mmol), 2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에탄올 (0.117 mL, 0.861 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.326 g, 1.29 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.323 mL, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, MeOH/DCM (20 mL)으로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.145 g, 93% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1396] MS (ESI) m/z: 361.1 $(M+H)^+$.

[1397] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J=3.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J=4.7 Hz, 2H), 4.07 (dt, J=11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (dt, J=11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).

[1398] 중간체 29. 메틸 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트

[1399] 

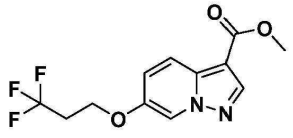
[1400] 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.215 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.037 mL, 0.43 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.163 g, 0.646 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.161 mL, 0.646 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, MeOH/DCM (20 mL)으로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (44 mg, 62% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1401] MS (ESI) m/z: 329.0 $(M+H)^+$.

[1402] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.67 (qt, J=10.5, 6.5 Hz, 2H), 2.46 (tt, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 2H).

[1403] ^{19}F-NMR: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -64.60 (s, 3F).

[1404] 중간체 30. 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.

[1405] 

[1406] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.520 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.096 mL, 1.041 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.394 g, 1.561 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (5 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.390 mL, 1.561 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 이스코 (셀라이트 상에 고체 로딩, 0-60% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.064 g, 42% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1407] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1408] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (qt, J=11.3, 5.8 Hz, 2H).

[1409] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -63.03 (s, 3F).

[1410] 중간체 31. 에틸 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트.

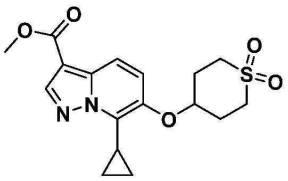
[1411] 

[1412] 디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 에틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.372 mmol)의 용액에 실온에서 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (93 mg, 0.45 mmol), K_3PO_4 (197 mg, 0.929 mmol) 및 XPhos-Pd-G2 (14.6 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%에서 15% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 에틸 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (98 mg, 98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

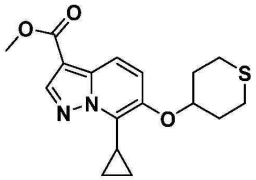
[1413] MS (ESI) m/z: 271.0 $(M+H)^+$.

[1414] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.21 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.13 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[1415] 중간체 32. 메틸 7-시클로프로필-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.

[1416] 

[1417] 중간체 32A. 메틸 7-시클로프로필-6-((테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트.

[1418] 

[1419] 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.431 mmol), 테트라히드로-2H-티오피란-4-올 (0.102 g, 0.861 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.326 g, 1.29 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 PhMe (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.323 mL, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, MeOH/DCM (20 mL)으로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-((테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.134 g, 94% 수율)를 무색 시럽으로서 수득하였다.

[1420] MS (ESI) m/z: 333.1 $(M+H)^+$.

[1421] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 2H).

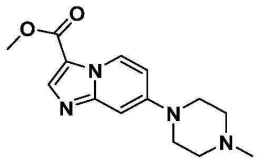
[1422] 중간체 32.

[1423] 메틸 7-시클로프로필-6-((테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.301 mmol)를 무수 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, m-CPBA (77wt%.) (0.148 g, 0.662 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-65% EtOAc/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.094 g, 86% 수율)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[1424] MS (ESI) m/z: 365.1 $(M+H)^+$.

[1425] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.03 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H).

[1426] 중간체 33. 메틸 7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트.

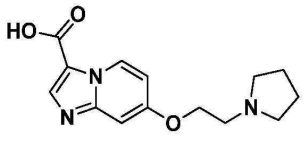
[1427] 

[1428] 에틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.372 mmol), 1-메틸피페라진 (0.048 g, 0.483 mmol), BINAP (0.021 g, 0.033 mmol) 및 탄산세슘 (0.182 g, 0.557 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 고체를 MeOH로 용해시키고, 셀라이트 상으로 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (고체 로딩 셀라이트, 0%에서 15% MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 메틸 7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.083 g, 81% 수율)를 담황갈색 고체로서 수득하였다.

[1429] MS (ESI) m/z: 275.0 $(M+H)^+$.

[1430] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 - 3.27 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

[1431] 중간체 34. 7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산.

[1432] 

[1433] 에틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.372 mmol), 알릴팔라듐 클로라이드 이량체 (2.0 mg, 5.6 μmol), ROCKPHOS (5.2 mg, 0.011 mmol) 및 탄산세슘 (0.182 g, 0.557 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 이어서 2-(피롤리딘-1-일)에탄올 (0.064 g, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물에 물 (1 mL) 및 LiOH (50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 중간체 34 (55 mg, 54% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1434] MS (ESI) m/z: 276.0 $(M+H)^+$.

[1435] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 3.86 - 2.93 (m, 6H), 2.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H).

[1436] 중간체 35. 벤질 ((aR)-6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1437] 

[1438] 중간체 1 (100 mg, 0.383 mmol)을 키랄 정제용 HPLC (기기: PIC 용액 정제용 SFC (칼럼: 키랄팩 IF, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% MeOH+0.1%DEA / 85% CO_2; 유량 조건: 85 mL/분, 150 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm; 분사 상세: 각각의 분획 중 0.5 mL)에 적용하고, 제1 피크를 수집하여 실시예 35 (48 mg, 48%수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

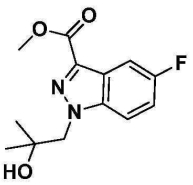
[1439] MS (ESI) m/z: 262.0 $(M+H)^+$.

[1440] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (s, 5H), 5.08 (br s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.20 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.10 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 2.47 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 4H).

[1441] 중간체 36. 5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1442] 

[1443] 중간체 36A. 메틸 5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.

[1444] 

[1445] CH_3CN (3 mL) 중 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (200 mg, 1.030 mmol)가 들은 바이알에 2,2-디메틸옥시란 (0.458 mL, 5.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (403 mg, 1.236 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 현탁액을 여과하고, 농축 및 조 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (47.4%)로서 수득하였다.

[1446] MS (ESI) m/z: 267.1 $(M+H)^+$.

[1447] 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) d 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.18 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 1.26 (s, 6H).

[1448] 중간체 36.

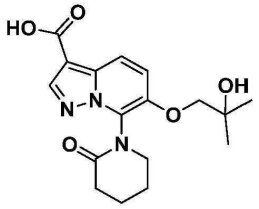
[1449] 에스테르 (130 mg, 0.488 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (0.976 mL, 0.976 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하고, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염

수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산 (115 mg, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1450] MS (ESI) m/z: 253.1 $(M+H)^+$.

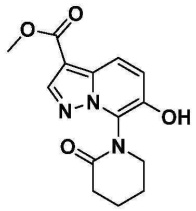
[1451] 1H NMR: (500MHz, 메탄올-d_4) δ 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 6H).

[1452] 중간체 37. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1453]

[1454] 중간체 37A. 메틸 6-히드록시-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1455]

[1456] 디옥산 (3.34 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.200 g, 0.554 mmol), 피페리딘-2-온 (0.110 g, 1.107 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민 (0.012 mL, 0.111 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.235 g, 1.107 mmol)을 N_2로 탈기하였다. 10분 후, CuI (0.021 g, 0.111 mmol)를 첨가하고, 밀봉하고, 100℃로 가열하였다. 반응물을 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 잔류물을 MeOH (20 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd-C (데구사형, 습윤) (0.024 g, 0.111 mmol)으로 처리하고, 수소 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적 생성물 (48 mg, 30%)을 수득하였다.

[1457] MS (ESI) m/z: 290.0 $(M+H)^+$.

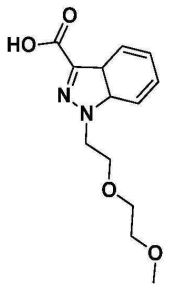
[1458] 중간체 37.

[1459] 아세토니트릴 (3.67 mL)/물 (0.184 mL) 중 메틸 6-히드록시-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.048 g, 0.166 mmol), 2,2-디메틸옥시란 (0.074 mL, 0.830 mmol) 및 K_2CO_3 (0.092 g, 0.664 mmol)의 슬러리를 120℃에서 60분 동안 조사하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH/THF (1:1; 3 mL) 중 1.0M LiOH (0.498 mL, 0.498 mmol)로 처리하고, 120℃에서 30분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.0289 g, 50.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1460] MS (ESI) m/z: 348.0 $(M+H)^+$.

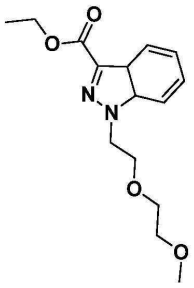
[1461] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 4H), 1.33 - 1.16 (m, 6H).

[1462] 중간체 38. 1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조



[1463]

[1464] 중간체 38A. 에틸 1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1465]

[1466] CH_3CN (3 mL) 중 에틸 1H-인다졸-3-카르복실레이트 (150 mg, 0.789 mmol)가 들은 바이알에 1-브로모-2-(2-메톡시에톡시)에탄 (217 mg, 1.183 mmol) 및 Cs_2CO_3 (385 mg, 1.183 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 10% LiCl, 염수로 세척하고, 농축하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 제2 피크를 용리시켜 칼럼은 목적 생성물 (105 mg, 40.5%)을 수득하였다.

[1467] MS (ESI) m/z: 293.2 $(M+H)^+$.

[1468] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dt, J=8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.53 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.97 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.48 (t, J=7.2 Hz, 3H).

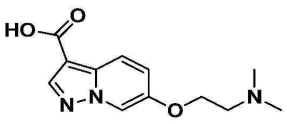
[1469] 중간체 38.

[1470] THF (2 mL) 중에 용해시킨 중간체 38A (110 mg, 0.376 mmol)를 1.0M LiOH (0.941 mL, 0.941 mmol)로 실온에서 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물을 첨가하고, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3a,7a-디히드로-1H-인다졸-3-카르복실산 (93 mg, 0.352 mmol, 94% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1471] MS (ESI) m/z: 263.3 $(M+H)^+$.

[1472] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d_4) δ 8.12 (dt, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (s, 3H).

[1473] 중간체 39. 6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산, 트리플루오로아세테이트의 제조.



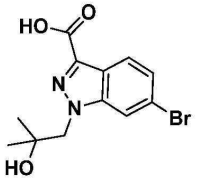
[1474]

[1475] 에틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.485 mmol), 2-(디메틸아미노)에탄올

(0.086 g, 0.970 mmol), 및 1,1'- (아조디카르보닐)디피페리딘 (0.367 g, 1.455 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 톨루엔 (5 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.363 mL, 1.455 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140℃에서 20분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (4.0 mL)/THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1.94 mL, 1.94 mmol)로 처리하고, 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (10 mg, 5.7%)을 수득하였다.

[1476] MS (ESI) m/z: 250.0 $(M+H)^+$.

[1477] 중간체 40. 6-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

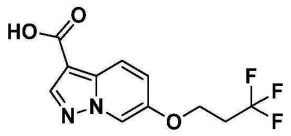
[1478] 

[1479] 6-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산을, 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1480] MS (ESI) m/z: 312.9 $(M+H)^+$.

[1481] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.06 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

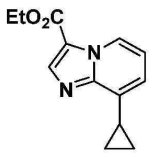
[1482] 중간체 41. 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조

[1483] 

[1484] 중간체 30 (0.675 g, 2.342 mmol)을 MeOH (24.0 mL)/THF (24.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (7.03 mL, 7.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 15분 동안 조사한 다음, 1.0 N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 목적 생성물 (0.6087 g, 2.220 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1485] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.25 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H).

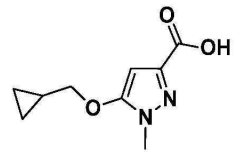
[1486] 중간체 42. 에틸 8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1487] 

[1488] 톨루엔 (6)/물 중 에틸 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.2 g, 0.743 mmol), 시클로프로필보론산 (0.255 g, 2.97 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (8.34 mg, 0.037 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (0.473 g, 2.230 mmol) 및 트리시클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (0.027 g, 0.074 mmol)의 슬러리 (0.5 mL)를 N_2 하에 블랭킷하고, 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 염수로부터 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.064 g, 0.278 mmol, 37.4% 수율)를 수득하였다.

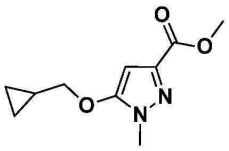
[1489] MS (ESI) m/z: 230.9 $(M+H)^+$.

[1490] 중간체 43. 5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조



[1491]

[1492] 중간체 43A. 메틸 5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조.



[1493]

[1494] 메틸 5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (0.500 g, 3.20 mmol)를 무수 MeCN (15 mL) 중에 용해시키고(브로모메틸)시클로프로판 (0.519 g, 3.84 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.565 g, 4.80 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (0.651 g, 3.10 mmol, 97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[1495] MS (ESI) m/z: 210.9 $(M+H)^+$.

[1496] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.15 (s, 1H), 3.96 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 0.61 - 0.54 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

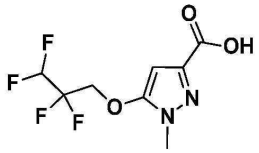
[1497] 중간체 43.

[1498] 중간체 43A (0.200 g, 0.951 mmol)를 THF (3.96 mL) 및 MeOH (0.793 mL) 중에 용해시키고, 이어서 1.0M LiOH (2.85 mL, 2.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 TFA (0.220 mL, 2.85 mmol)로 켄칭하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.1133 g, 60.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1499] MS (ESI) m/z: 196.9 $(M+H)^+$.

[1500] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 6.11 (s, 1H), 3.98 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.44 - 0.38 (m, 2H).

[1501] 중간체 44. 1-메틸-5-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조



[1502]

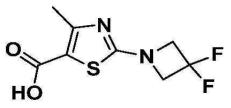
[1503] 1-메틸-5-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1H-피라졸-3-카르복실산을, (브로모메틸)시클로프로판 대신에 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여 중간체 43과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1504] MS (ESI) m/z: 256.8 $(M+H)^+$.

[1505] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 6.59 - 6.35 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.68 (tt, J=12.7, 1.3 Hz, 2H), 3.75

(s, 3H).

[1506] 중간체 45. 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산의 제조

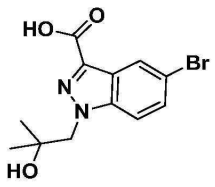
[1507] 

[1508] 실온에서 THF (5 mL) 중 에틸 2-브로모-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트 (0.200 g, 0.800 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘 (0.149 g, 1.599 mmol)의 용액에 DIEA (0.419 mL, 2.399 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 30분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 중간체를 회백색 고체로서 수득하였다. 에스테르를 THF (5 mL) 및 EtOH (5 mL) 중에 용해시키고, H_2O (2 mL) 중 LiOH (0.101 g, 2.399 mmol)로 처리하였다. 4시간 후, 반응물을 1.0M HCl 용액으로 켄칭하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (67 mg, 35.8%)을 수득하였다.

[1509] MS (ESI) m/z: 234.8 $(M+H)^+$.

[1510] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.49 (t, J=11.9 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H).

[1511] 중간체 46. 5-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

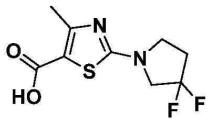
[1512] 

[1513] 5-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산 (855 mg, 69.6%)을, 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1514] MS (ESI) m/z: 312.9 $(M+H)^+$.

[1515] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.06 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

[1516] 중간체 47. 2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산의 제조

[1517] 

[1518] 2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 (138.6mg, 69.8%)을, 3,3-디플루오로아제티딘 대신에 3,3-디플루오로피롤리딘 염화수소를 사용하여 중간체 45와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1519] MS (ESI) m/z: 248.8 $(M+H)^+$.

[1520] 중간체 48. 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실산의 제조

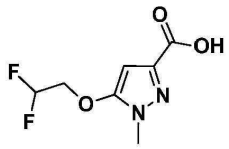
[1521] 

[1522] 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실산 (128 mg, 100%)을 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1523] MS (ESI) m/z: 235.2 $(M+H)^+$.

[1524] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

[1525] 중간체 49. 5-(2,2-디플루오로에톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조

[1526] 

[1527] 5-(2,2-디플루오로에톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 (브로모메틸)시클로프로판 대신에 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여 중간체 43과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1528] MS (ESI) m/z: 206.9 $(M+H)^+$.

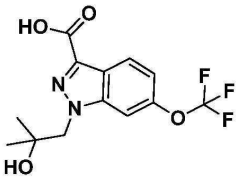
[1529] 중간체 50. 6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1530] 

[1531] 6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산을 6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1532] MS (ESI) m/z: 252.9 $(M+H)^+$.

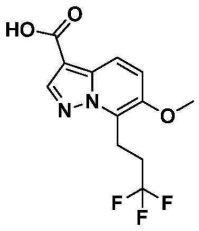
[1533] 중간체 51. 6-트리플루오로메톡시-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1534] 

[1535] 6-트리플루오로메톡시-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산을, 6-트리플루오로메톡시-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

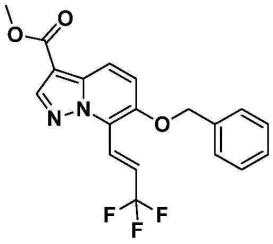
[1536] MS (ESI) m/z: 318.8 $(M+H)^+$.

[1537] 중간체 52. 6-메톡시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로-[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1538]

[1539] 중간체 52A. (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

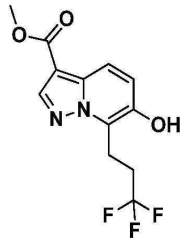


[1540]

[1541] 탈기된 DMF (10 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 1 (0.500 g, 1.384 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.089 g, 0.277 mmol), 및 TEA (0.386 mL, 2.77 mmol)를 첨가하였다. 3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔 (0.266 g, 2.77 mmol)을 용액 내로 버블링한 다음, 디클로로비스(트리-o-톨릴포스핀)-팔라듐(II) (0.109 g, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징한 다음, 110℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.314 g, 0.834 mmol, 60.3% 수율)를 수득하였다.

[1542] MS (ESI) m/z: 377.0 $(M+H)^+$.

[1543] 중간체 52B. 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

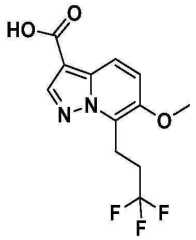


[1544]

[1545] 산화백금 (IV) (0.019 g, 0.082 mmol)에 이어서 탄소 상 10% 팔라듐 (데구사형) (0.018 g, 0.165 mmol)을 EtOH (20 mL) 중 (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.310 g, 0.824 mmol)의 용액에 첨가하고, 밤새 수소 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 현탁액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

[1546] MS (ESI) m/z: 388.8 $(M+H)^+$.

[1547] 중간체 52.



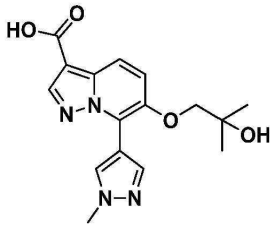
[1548]

[1549] 아이오도메탄 (0.113 g, 0.798 mmol)을 아세톤 (3.99 mL) 중 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.115 g, 0.399 mmol) 및 K_2CO_3 (0.110 g, 0.798 mmol)의 교반하는 현탁액에 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (4.0 mL)/THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1.596 mL, 1.596 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, TFA로 산성화시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1550] MS (ESI) m/z: 288.9 $(M+H)^+$.

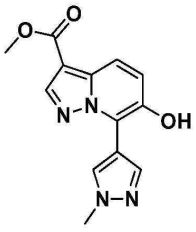
[1551] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) d 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H).

[1552] 중간체 53. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1553]

[1554] 중간체 53A. 메틸 6-히드록시-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1555]

[1556] 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.277 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.173 g, 0.831 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (0.012 g, 0.014 mmol)를 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (8.0 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (1.107 mL, 0.554 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이 물질을 EtOH (15 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (데구사형; 습윤) (0.059 g, 0.055 mmol)로 처리하고, 수소 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 3시간 후, 반응물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

[1557] MS (ESI) m/z: 272.8 $(M+H)^+$.

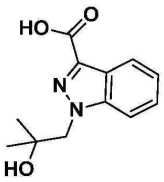
[1558] 중간체 53.

[1559] CH_3CN (3.40 mL) 및 H_2O (0.227 mL) 중 메틸 6-히드록시-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.075 g, 0.275 mmol)의 용액에 K_2CO_4 (0.152 g, 1.102 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (0.367 mL, 4.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사하고, 농축하고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 에스테르를 MeOH (4 mL)/THF (4 mL) 중에 물질을 용해시킴으로써 가수분해하고, LiOH (2.75 mL, 2.75 mmol)로 처리하고, 150℃에서 30분 동안 조사하였다. 유기부를 농축시키고, 조 물질을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 단리된 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.025 g, 0.076 mmol, 27.5% 수율)을 수득하였다.

[1560] MS (ESI) m/z: 330.9 $(M+H)^+$.

[1561] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 5H), 1.28 (s, 6H).

[1562] 중간체 54. 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1563] 

[1564] 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산 (314 mg, 98%)을, 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1565] MS (ESI) m/z: 235.1 $(M+H)^+$.

[1566] 중간체 55. 1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1567] 

[1568] 중간체 55A. 메틸 1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

[1569] 

[1570] THF (2 mL) 중 메틸 6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.2 g, 1.030 mmol)를 THF (6 mL) 중 NaH (0.049 g, 1.236 mmol)의 현탁액에 적가하고, 실온에서 30분 동안 유지하였다. 그 후, 클로로디플루오로메탄을 반응물에 버블링하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 70℃로 밤새 가열하였다. 그 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 셀라이트로 농축시켰다. 조 물질을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.121 g, 0.496 mmol, 48.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1571] MS (ESI) m/z: 244.9 $(M+H)^+$.

[1572] 중간체 55.

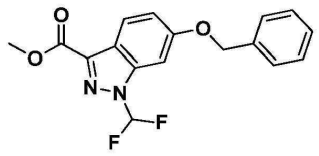
[1573] 메틸 1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.115 g, 0.471 mmol)를 MeOH (4.0 mL)/THF

(4.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (2.355 mL, 2.355 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 15분 동안 교반한 다음, TFA로 산성화시키고 (주의: 기체 발생), 역상 크로마토그래피로 정제하여 1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실산 (0.0736 g, 0.320 mmol, 67.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1574] MS (ESI) m/z: 230.8 $(M+H)^+$.

[1575] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 13.84 (br. s., 1H), 8.48 - 8.28 (m, 1H), 8.22 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (td, J=9.1, 2.2 Hz, 1H).

[1576] 중간체 56. 메틸 6-(벤질옥시)-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

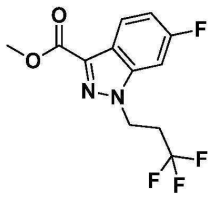
[1577] 

[1578] 메틸 6-(벤질옥시)-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (176 mg, 74.8%)를, 메틸 6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1579] MS (ESI) m/z: 333.0 $(M+H)^+$.

[1580] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.15 (m, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[1581] 중간체 57. 6-메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

[1582] 

[1583] 메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (176 mg, 74.8%)를, 클로로디플루오로메탄 대신에 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판을 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1584] MS (ESI) m/z: 290.9 $(M+H)^+$.

[1585] ^{1}H NMR (500MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.49 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J=9.1, 2.2 Hz, 1H), 4.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.94 (qt, J=10.7, 6.9 Hz, 2H).

[1586] 중간체 58. 메틸 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

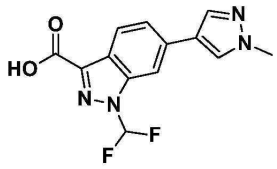
[1587] 

[1588] 메틸 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (255 mg, 45%)를, 메틸 6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1589] MS (ESI) m/z: 304.8 $(M+H)^+$.

[1590] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 8.53 - 8.21 (m, 2H), 8.12 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

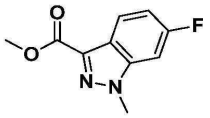
[1591] 중간체 59. 1-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1592] 

[1593] H_2O (0.3 mL) 중 메틸 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.164 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.034 g, 0.164 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.052 g, 0.492 mmol)을 디옥산 (3 mL)에 첨가하고, N_2의 스트림으로 탈기하였다. 5분 퍼징 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.019 g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사하였다. 반응물을 농축시키고, MeOH/THF (4 mL, 1:1) 중에 용해시키고, LiOH (21 mg, 0.492 mmol)로 처리하고, 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 TFA로 켄칭하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (13.2 mg, 27.6%)을 수득하였다.

[1594] MS (ESI) m/z: 292.9 $(M+H)^+$.

[1595] 중간체 60. 메틸 6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

[1596] 

[1597] 메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (105.1 mg, 39.2%)를, 클로로디플루오로메탄 대신에 아이오도메탄을 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 생성물 피크를 정상 크로마토그래피로부터 (보다 극성인) 두번째로 용리시켰다.

[1598] MS (ESI) m/z: 209.0 $(M+H)^+$.

[1599] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J=9.5, 5.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

[1600] 중간체 61. 메틸 6-플루오로-1-($^2H_3$)메틸-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

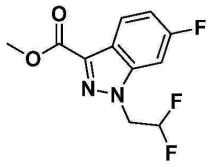
[1601] 

[1602] 메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (106 mg, 39%)를, 클로로디플루오로메탄 대신에 중수소화 아이오도메탄을 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 생성물 피크를 정상 크로마토그래피로부터 (보다 극성인) 두번째로 용리시켰다.

[1603] MS (ESI) m/z: 212.0 $(M+H)^+$.

[1604] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (ddd, J=9.1, 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=9.4, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

[1605] 중간체 62. 메틸 1-(2,2-디플루오로에틸)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1606]

[1607] 메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (105.1 mg, 39.2%)를, 클로로디플루오로메탄 대신에 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄을 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 생성물 피크를 정상 크로마토그래피로부터 (보다 극성인) 두번째로 용리시켰다.

[1608] MS (ESI) m/z: 258.9 $(M+H)^+$.

[1609] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.33 - 6.07 (m, 1H), 4.76 (td, J=13.3, 4.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).

[1610] 중간체 63. 메틸 6-플루오로-2-($^2H_3$)메틸-2H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



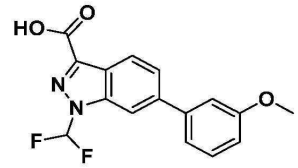
[1611]

[1612] 메틸 6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (106 mg, 39%)를, 클로로디플루오로메탄 대신에 중수소화 아이오도메탄을 사용하여 중간체 55A와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 생성물 피크를 정상 크로마토그래피로부터 (덜 극성인) 첫번째로 용리시켰다.

[1613] MS (ESI) m/z: 212.0 $(M+H)^+$.

[1614] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) d 8.00 (ddd, J=9.1, 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=9.4, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

[1615] 중간체 64. 1-(디플루오로메틸)-6-(3-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

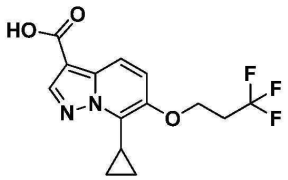


[1616]

[1617] H_2O (0.3 mL) 중 메틸 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.164 mmol), (3-메톡시페닐)보론산 (0.025 g, 0.164 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.052 g, 0.492 mmol)를 디옥산 (3 mL)에 첨가하고, N_2의 스트림으로 탈기하였다. 5분 동안 퍼징 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.019 g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사하였다. 반응물을 농축시키고, MeOH/THF (4 mL, 1:1) 중에 용해시키고, LiOH (21 mg, 0.492 mmol)로 처리하고, 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 TFA로 켄칭하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (13.6 mg, 26.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

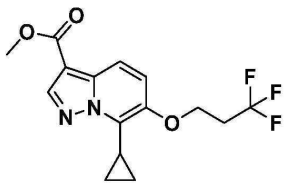
[1618] MS (ESI) m/z: 319.0 $(M+H)^+$.

[1619] 중간체 65. 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1620]

[1621] 중간체 65A. 메틸 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1622]

[1623] 메틸 7-시클로프로필-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.05 g, 0.215 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.040 mL, 0.431 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.163 g, 0.646 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 톨루엔 (2.153 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.161 mL, 0.646 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140℃에서 20분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.032 g, 45.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1624] MS (ESI) m/z: 329.0 $(M+H)^+$.

[1625] 중간체 65.

[1626] 메틸 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.032 g, 0.097 mmol)를 MeOH (4.0 mL)/THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, 1.0M LiOH (0.292 mL, 0.292 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.030 g, 0.095 mmol, 98% 수율)을 수득하였다.

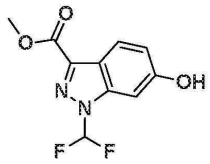
[1627] MS (ESI) m/z: 315.0 $(M+H)^+$.

[1628] 중간체 66. 메틸 1-(디플루오로메틸)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1629]

[1630] 중간체 66A. 메틸 1-(디플루오로메틸)-6-히드록시-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1631]

[1632] Pd-C (0.056 g, 0.053 mmol)를 MeOH (15 mL)/ EtOAc (5 mL) 중 중간체 56 (0.176 g, 0.530 mmol)에 첨가하고, 수소 분위기 (50 psi)에 밤새 적용하였다. 현탁액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을

농축시켰다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

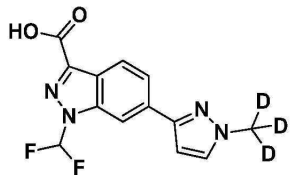
[1633] MS (ESI) m/z: 242.9 $(M+H)^+$.

[1634] 중간체 66.

[1635] CH_3CN (3 mL)/물 (0.2 mL) 중 중간체 66A (0.128 g, 0.529 mmol)의 용액을 K_2CO_3 (0.292 g, 2.114 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (1.408 mL, 15.86 mmol)으로 처리하고, 120℃에서 35분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 버렸다. 나머지 수성 층을 1.0N HCl 용액을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(디플루오로메틸)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복실산 (0.063 g, 0.210 mmol, 39.7% 수율)을 수득하였다.

[1636] MS (ESI) m/z: 300.9 $(M+H)^+$.

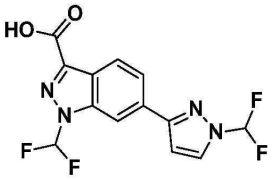
[1637] 중간체 67. 1-(디플루오로메틸)-6-[1-($^2H_3$)메틸-1H-피라졸-3-일]-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1638] 

[1639] 1-(디플루오로메틸)-6-[1-($^2H_3$)메틸-1H-피라졸-3-일]-1H-인다졸-3-카르복실산 카르복실레이트 (15 mg, 31%)를, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-($^2H_3$)메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1640] MS (ESI) m/z: 296.0 $(M+H)^+$.

[1641] 중간체 68. 1-(디플루오로메틸)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

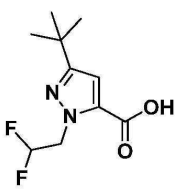
[1642] 

[1643] 1-(디플루오로메틸)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (17 mg, 31.6%)을, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다.

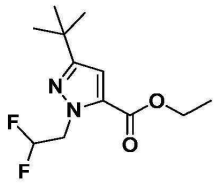
[1644] MS (ESI) m/z: 328.9 $(M+H)^+$.

[1645] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.64 - 8.63 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.11 - 7.76 (m, 3H), 7.68 - 7.42 (m, 1H).

[1646] 중간체 69. 3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복실산의 제조

[1647] 

[1648] 중간체 69A. 에틸 3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[1649] 

[1650] 에틸 3-(tert-부틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.500 g, 2.55 mmol)를 질소 분위기 하에 DMSO (5 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (0.286 g, 2.55 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 15분 후, 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.546 g, 2.55 mmol)를 적가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 유기부를 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 에틸 3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.5052 g, 1.941 mmol, 76% 수율)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1651] MS (ESI) m/z: 261.0 $(M+H)^+$.

[1652] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (s, 1H), 6.25 - 6.01 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 2H), 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 3H), 1.31 (s, 9H).

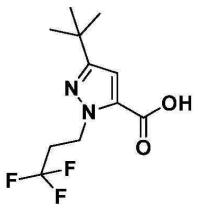
[1653] 중간체 69.

[1654] 에틸 3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.300 g, 1.15 mmol)를 MeOH (6.0 mL)/THF (6.0 mL) 중에 용해시키고, 1.0M LiOH (3.46 mL, 3.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 오일을 수득하였고, 이는 시간이 지나면서 천천히 응고하였다.

[1655] MS (ESI) m/z: 233.0 $(M+H)^+$.

[1656] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) d 9.05 (br. s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.26 - 6.01 (m, 1H), 4.95 (td, J=13.0, 4.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).

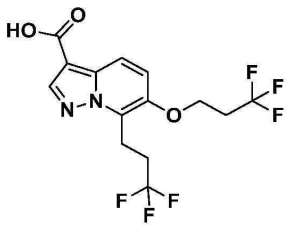
[1657] 중간체 70. 3-(tert-부틸)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-5-카르복실산의 제조

[1658] 

[1659] 3-(tert-부틸)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-5-카르복실산 (84 mg, 93%)을, 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 대신에 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판을 사용하여 중간체 69와 유사한 방식으로 제조하였다.

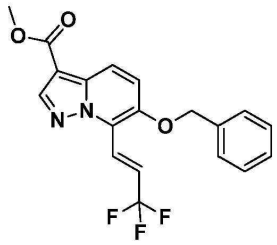
[1660] MS (ESI) m/z: 293.0 $(M+H)^+$.

[1661] 중간체 71. 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1662]

[1663] 중간체 71A. (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

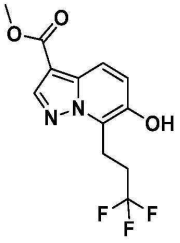


[1664]

[1665] 탈기된 DMF (10 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.500 g, 1.384 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.089 g, 0.277 mmol), 및 TEA (0.386 mL, 2.77 mmol)를 첨가하였다. 3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔 (0.266 g, 2.77 mmol)을 용액 내로 버블링한 다음, 디클로로비스(트리-o-톨릴포스핀)-팔라듐(II) (0.109 g, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징하였다. 이어서, 이것을 밀봉하고, 110℃에서 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.266 g, 51.1% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1666] MS (ESI) m/z: 377.0 $(M+H)^+$.

[1667] 중간체 71B. 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1668]

[1669] Pd-C (10%, 데구사형, 습윤) (0.150 g, 0.141 mmol)에 이어서 PtO_2 (0.016 g, 0.071 mmol)를 EtOH (30 mL)/EtOAc (30 mL) 중 (E)-메틸 6-(벤질옥시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.266 g, 0.707 mmol)의 용액에 첨가하고, H_2 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 18시간 후, 현탁액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적 중간체를 수득하였다.

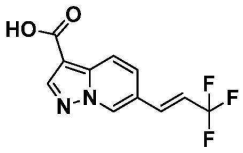
[1670] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1671] 중간체 71.

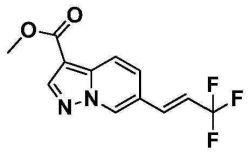
[1672] 메틸 6-히드록시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.347 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.059 mL, 0.694 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.263 g, 1.041 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 톨루엔 (8 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.260 mL, 1.041 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140℃에서 20분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1673] MS (ESI) m/z: 384.0 $(M+H)^+$.

[1674] 중간체 72. (E)-6-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조

[1675] 

[1676] 중간체 72A. (E)-메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

[1677] 

[1678] 탈기된 DMF (10 mL) 중 메틸 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.063 g, 0.196 mmol), 및 TEA (0.273 mL, 1.960 mmol)를 첨가하였다. 3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔 (0.188 g, 1.960 mmol)을 용액 내로 버블링한 다음, 디클로로비스(트리-o-톨릴포스핀)-팔라듐(II) (0.077 g, 0.098 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징하고, 밀봉하고, 110℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.181 g, 68% 수율)를 수득하였다.

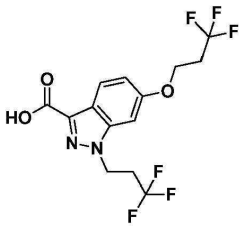
[1679] MS (ESI) m/z: 270.9 $(M+H)^+$.

[1680] 중간체 72.

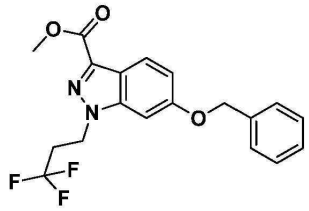
[1681] (E)-메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.050 g, 0.185 mmol)를 MeOH (2.5 mL)/THF (2.5 mL) 중에 용해시키고, 1.0M LiOH 용액 (0.555 mL, 0.555 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 15분 동안 교반하고, 물로 희석하고, 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 (E)-6-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.045 g, 0.176 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1682] MS (ESI) m/z: 257.9 $(M+H)^+$.

[1683] 중간체 73. 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1684] 

[1685] 중간체 73A. 메틸 6-(벤질옥시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

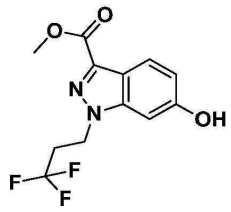


[1686]

[1687] THF (5 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.500 g, 1.771 mmol)를 THF 중 NaH (0.085 g, 2.125 mmol)의 현탁액 (10 mL)에 적가하고, 실온에서 30분 동안 유지하였다. 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판 (0.313 g, 1.771 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 정상 크로마토그래피 (97 mg, 14.5%)에 의해 정제하였다.

[1688] MS (ESI) m/z: 379.0 $(M+H)^+$.

[1689] 중간체 73B. 메틸 6-히드록시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조

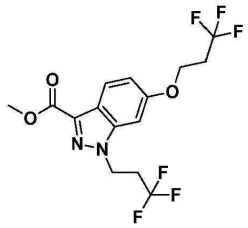


[1690]

[1691] Pd-C (10%, 데구사형, 습윤) (0.055 g, 0.051 mmol)를 MeOH (20 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.097 g, 0.256 mmol)의 용액에 첨가하고, H_2 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 2시간 후, 현탁액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적 생성물 (47 mg, 63.6%)을 수득하였다.

[1692] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1693] 중간체 73C. 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1694]

[1695] 메틸 6-히드록시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.047 g, 0.163 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.028 mL, 0.326 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.123 g, 0.489 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 톨루엔 (4 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.122 mL, 0.489 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140℃에서 20분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.035 g, 0.091 mmol, 55.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1696] MS (ESI) m/z: 385.0 $(M+H)^+$.

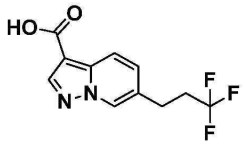
[1697] 중간체 73.

[1698] 메틸 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.035 g,

0.091 mmol)를 MeOH (2.0 mL)/THF (2.0 mL) 중에 용해시키고, 1.0M LiOH (0.273 mL, 0.273 mmol)로 처리하고, 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산 (0.0328 g, 0.089 mmol, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1699] MS (ESI) m/z: 371.0 $(M+H)^+$.

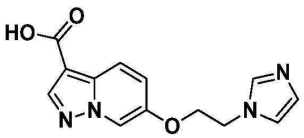
[1700] 중간체 74. 6-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조

[1701] 

[1702] 산화백금 (IV) (0.022 g, 0.096 mmol)을 EtOAc (10 mL) 중 중간체 LS37 (0.130 g, 0.481 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 수소 분위기 (55 psi)에 적용하였다. 4시간 후, 현탁액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 THF/MeOH; 1:1, 8 mL) 중에 용해시키고, 물 중 1.0M LiOH (1.443 mL, 1.443 mmol)로 처리하고, 마이크로웨이브에서 90℃에서 15분 동안 조사하였다. 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 물 중에 현탁시키고, pH를 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물 (103.4 mg, 83%)을 수득하였다.

[1703] MS (ESI) m/z: 259.0 $(M+H)^+$.

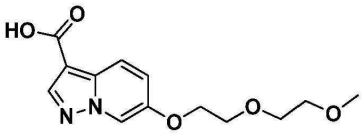
[1704] 중간체 75. 6-(2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1705] 

[1706] 6-(2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 1-(2-히드록시에틸)이미다졸을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1707] MS (ESI) m/z: 273.0 $(M+H)^+$.

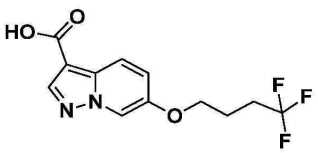
[1708] 중간체 76. 6-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1709] 

[1710] 6-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (92 mg, 77%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 2-(2-메톡시에톡시)에탄올을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1711] MS (ESI) m/z: 281.0 $(M+H)^+$.

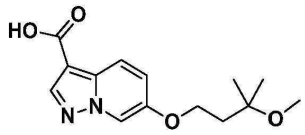
[1712] 중간체 77. 6-(4,4,4-트리플루오로부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1713] 

[1714] 6-(4,4,4-트리플루오로부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (117 mg, 98%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 4,4,4-트리플루오로부탄-1-올을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1715] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

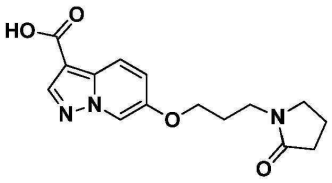
[1716] 중간체 78. 6-(3-메톡시-3-메틸부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1717] 

[1718] 6-(3-메톡시-3-메틸부톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (110 mg, 96%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 3-메톡시-3-메틸부탄-1-올을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1719] MS (ESI) m/z: 279.0 $(M+H)^+$.

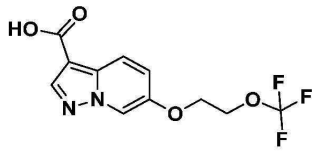
[1720] 중간체 79. 6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시)피라졸로-[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1721] 

[1722] 6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (43.5 mg, 32.5%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 1-(3-히드록시프로필)피롤리딘-2-온을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1723] MS (ESI) m/z: 304.1 $(M+H)^+$.

[1724] 중간체 80. 6-(2-(트리플루오로메톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

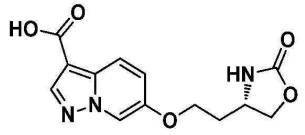
[1725] 

[1726] 6-(2-(트리플루오로메톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (105 mg, 69.5%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 2-(트리플루오로메톡시)에탄올을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1727] MS (ESI) m/z: 290.9 $(M+H)^+$.

[1728] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.65 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 2H), 4.38 - 4.35 (m, 2H).

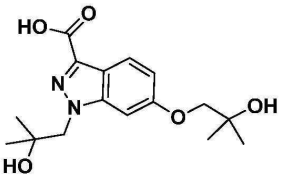
[1729] 중간체 81. (S)-6-(2-(2-옥소옥사졸리딘-4-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1730] 

[1731] (S)-6-(2-(2-옥소옥사졸리딘-4-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (20 mg, 26.4%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 (S)-4-(2-히드록시에틸)옥사졸리딘-2-온을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1732] MS (ESI) m/z: 292.0 $(M+H)^+$.

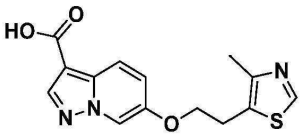
[1733] 중간체 82. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조

[1734] 

[1735] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산을, 메틸 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실레이트 대신에 메틸 6-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용하여 중간체 36과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1736] MS (ESI) m/z: 323.0 $(M+H)^+$.

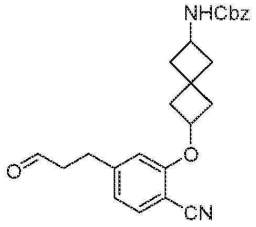
[1737] 중간체 83. (6-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조.

[1738] 

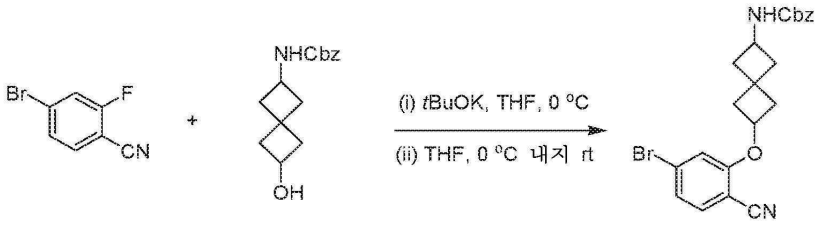
[1739] 6-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (10 mg, 12.7%)을, 2-(디메틸아미노)에탄올 대신에 (S)-4-(2-히드록시에틸)옥사졸리딘-2-온을 사용하여 중간체 39와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1740] MS (ESI) m/z: 304.0 $(M+H)^+$.

[1741] 중간체 84. 벤질 (6-(2-시아노-5-(3-옥소프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1742] 

[1743] 중간체 84A. 벤질 (6-(5-브로모-2-시아노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[1744] 

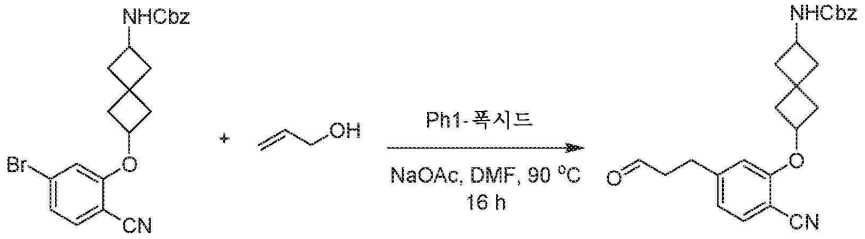
[1745] 벤질 (6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 중간체 1 (500 mg, 1.913 mmol)을 무수 THF (12.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡시드 (225 mg, 2.009 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (957 mg, 4.78 mmol)을 첨가하고, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1.0 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/헥산 구배; ~45% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 84A (614 mg, 72% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1746] MS (ESI) m/z: 441.0 $(M+H)^+$.

[1747] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m,

7H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.90 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H).

[1748] 중간체 84.



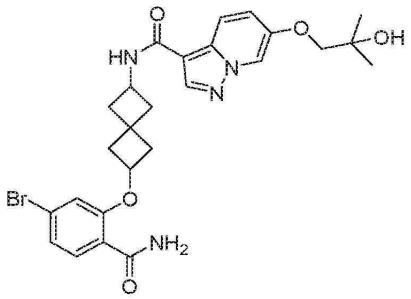
[1749]

[1750] 무수 DMF (6.5 mL) 중 중간체 84A (300 mg, 0.680 mmol), 프로프-2-엔-1-올 (0.111 mL, 1.631 mmol), 디히드로겐 디-뮤-클로로테트라키스(디페닐포스피네이토)디팔라데이트(2-) (37.1 mg, 0.034 mmol) 및 아세트산나트륨 (145 mg, 1.767 mmol)의 용액을 실온에서 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, Ar 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (3x50 mL), 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. EtOAc을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (50-100% EtOAc/헥산 구배; ~68% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 84 (153 mg, 54% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[1751] MS (ESI) m/z: 419.1 $(M+H)^+$.

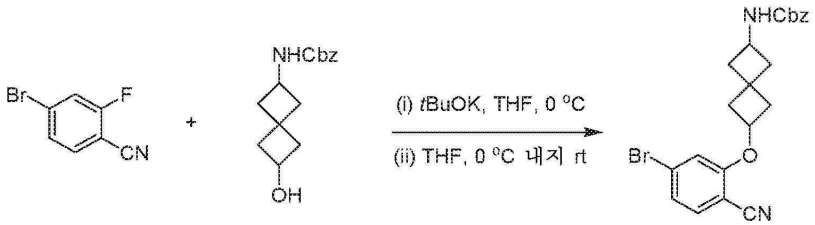
[1752] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.74 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 6.73 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.78 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 4.58 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.22 (td, J=12.0, 6.9 Hz, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H).

[1753] 중간체 85. N-(6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[1754]

[1755] 중간체 85A. 벤질 (6-(5-브로모-2-시아노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



[1756]

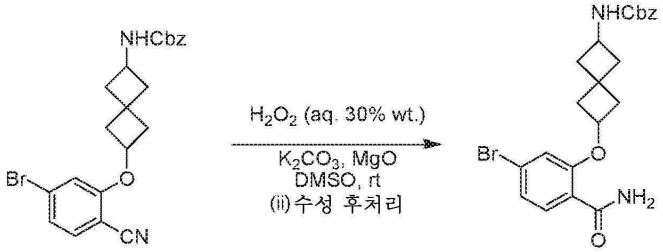
[1757] 중간체 1 (500 mg, 1.913 mmol)을 무수 THF (12.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡시드 (225 mg, 2.009 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (957 mg, 4.78 mmol)을 첨가하고, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을

실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1.0 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩); 0-75% EtOAc/헥산 구배; ~45% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 85A (614 mg, 73% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1758] MS (ESI) m/z: 441.0 $(M+H)^+$.

[1759] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.90 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H).

[1760] 중간체 85B. 벤질 (6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조

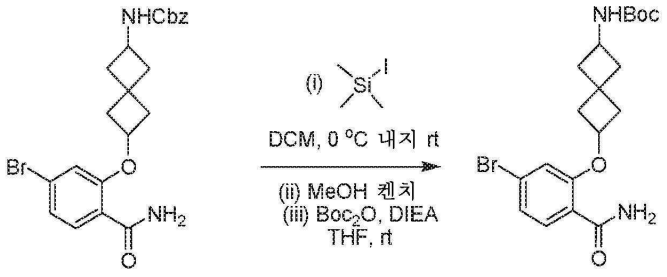
[1761] 

[1762] 중간체 85A (500 mg, 1.133 mmol)를 DMSO (25.0 mL) 중에 용해시킨 다음, K_2CO_3 (470 mg, 3.40 mmol) 및 산화마그네슘 (228 mg, 5.66 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물에 과산화수소 (30wt%. 수성) (3.82 mL, 37.4 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석한 다음, HCl (1 M 수성) (18.1 mL, 18.13 mmol)로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (3x100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 중간체 85B (453 mg, 87% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[1763] MS (ESI) m/z: 459.0 $(M+H)^+$.

[1764] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.51 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.79 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.46 (dt, J=11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H).

[1765] 중간체 85C. tert-부틸 (6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조

[1766] 

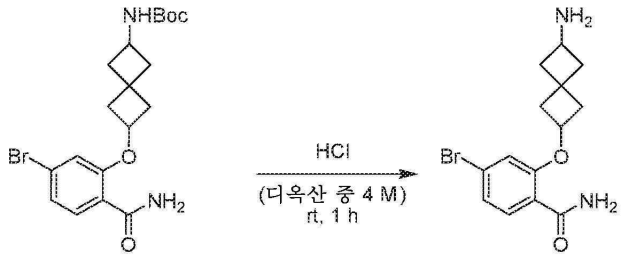
[1767] 중간체 85B (700 mg, 1.524 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아이오도트리메틸실란 (0.62 mL, 4.57 mmol)을 질소 기체 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (5 mL)로 조심스럽게 켄칭하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 30분 동안 펌핑하였다. 잔류물을 무수 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 이어서 BOC_2O (1.42 mL, 6.10 mmol)를 첨가하고, 이어서 DIEA (1.33 mL, 7.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반

응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/헥산 구배; ~88% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 85C (647 mg, 1.521 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1768] MS (ESI) m/z: 424.8 $(M+H)^+$.

[1769] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (ddd, J=18.0, 11.3, 7.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1770] 중간체 85D. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-4-브로모벤즈아미드의 제조



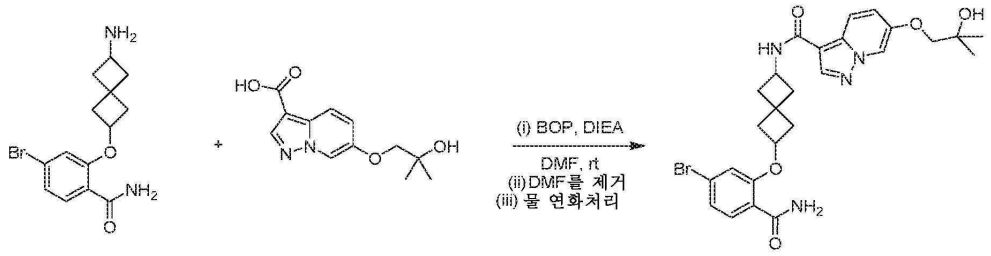
[1771]

[1772] 중간체 85C (300 mg, 0.705 mmol)를 HCl (디옥산 중 4 M) (6 mL, 24 mmol) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, Et_2O (2x5 mL)와 공증발시켜 중간체 85D, HCl (256 mg, 0.708 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1773] MS (ESI) m/z: 324.8 $(M+H)^+$.

[1774] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (br s, 3H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.80 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 2.68 (dt, J=11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (ddd, J=11.7, 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 2.18 (dd, J=11.8, 6.9 Hz, 2H).

[1775] 중간체 85.



[1776]

[1777] 중간체 85D, HCl (256 mg, 0.708 mmol) 및 중간체 2 (177 mg, 0.708 mmol)를 무수 DMF (5.0 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.618 mL, 3.54 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (344 mg, 0.779 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 반-고체 잔류물에, 물을 초음파처리하면서 조금씩을 첨가하여 (총 부피 ~30 mL), 백색 고체를 형성시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 필터 카트리지를 사용하여 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 중간체 85 (360 mg, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

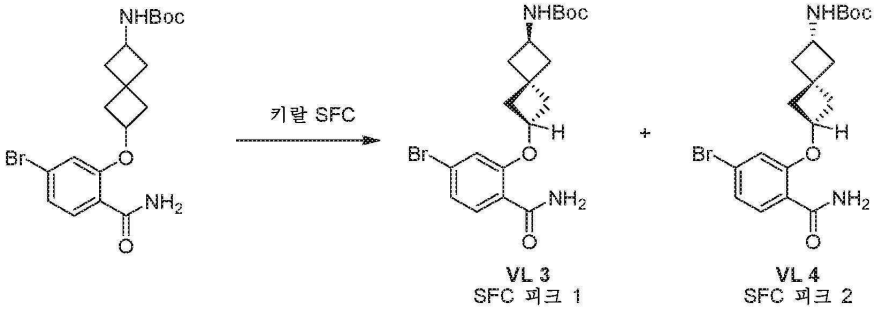
[1778] MS (ESI) m/z: 556.9 $(M+H)^+$.

[1779] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.27 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H),

7.22 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.84 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=16.1, 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.72 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (br dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[1780] 중간체 86. tert-부틸 ((aS)-6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조

[1781] 중간체 87. tert-부틸 ((aR)-6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



[1782]

[1783] 중간체 85C (347 mg, 0.816 mmol)를 키랄 SFC (기기: PIC 용액 SFC 정제용-200; 칼럼: 키랄팩(CHIRALPAK)® IC, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 35% 메탄올 / 65% CO_2; 유량 조건: 85 mL/분, 150 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm) 상에서 분리하였다. 9.94분에서 제1 피크를 수집하고, 농축하여 중간체 86 (140 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1784] MS(ESI) m/z: 425.0 $(M+H)^+$; ee > 99%;

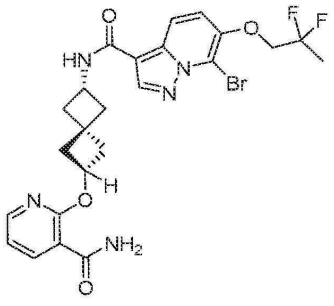
[1785] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.05 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 2.62 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.45 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (ddd, J=18.1, 11.3, 6.9 Hz, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1786] 14.56분에서 제2 피크를 수집하고, 농축시켜 중간체 87 (143 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1787] MS(ESI) m/z: 425.0 $(M+H)^+$; ee > 99%;

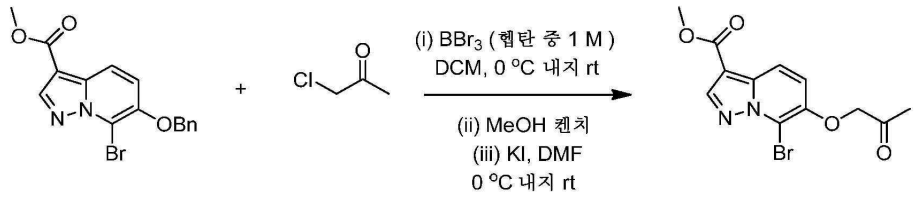
[1788] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.05 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 2.62 (dt, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.45 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (ddd, J=18.1, 11.3, 6.9 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1789] 중간체 88. 7-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[1790]

[1791] 중간체 88A. 메틸 7-브로모-6-(2-옥소프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



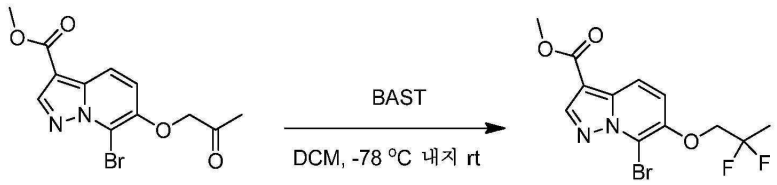
[1792]

[1793] 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (1.00 g, 2.77 mmol)를 DCM (55 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. BBr_3 (헵탄 중 1 M)의 용액 (3.60 mL, 3.60 mmol)을 시린지를 통해 적가하고, 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안, 이어서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (~5 mL)로 켄칭하고, 감압 하에 및 진공 하에 농축하여 조 페놀을 백색 고체로서 수득하였다. 잔류물을 무수 DMF (25 mL) 중에 용해시키고, 1-클로로프로판-2-온 (0.24 mL, 3.05 mmol) 및 KI (115 mg, 0.692 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, K_2CO_3 (497 mg, 3.60 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 (밤새)에 걸쳐 반응되게 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL) 및 물 (150 mL)로 희석하고, 유기 상을 분리하고, 물 (3x50 mL), 염수 (1x50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. EtOAc을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM 구배; ~23% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다.

[1794] MS (ESI) m/z: 326.8 $(M+H)^+$.

[1795] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[1796] 중간체 88B. 메틸 7-브로모-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1797]

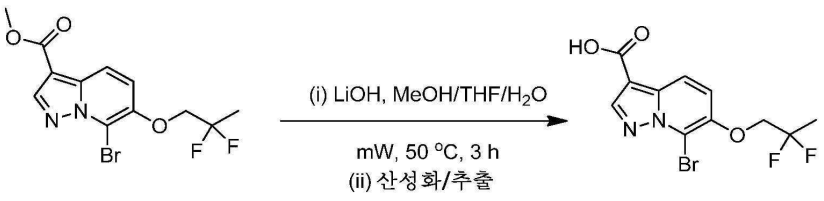
[1798] 중간체 88A (225 mg, 0.688 mmol)를 무수 DCM (5 mL) 중에 현탁시키고, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. BAST (톨루엔 중 50wt%.) (1.27 mL, 3.44 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온에 도달되게 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-25% EtOAc/DCM 구배; ~10% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 88B (230 mg, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1799] MS (ESI) m/z: 348.8 $(M+H)^+$.

[1800] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J=12.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.80 (t, J=19.3 Hz, 3H).

[1801] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -97.27 (s, 2F).

[1802] 중간체 88C. 7-브로모-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1803]

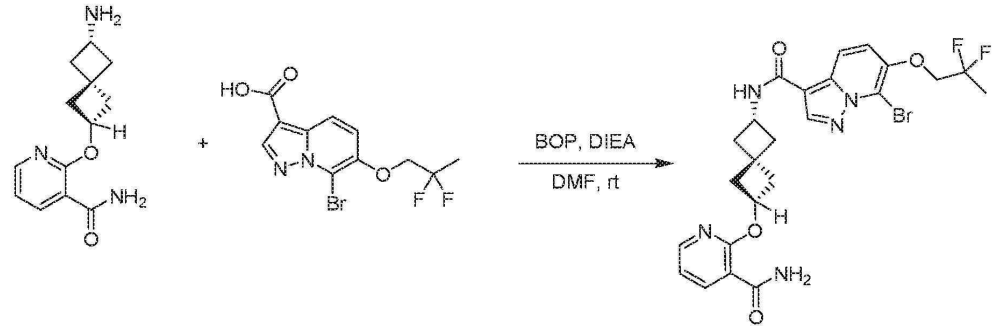
[1804] 중간체 88B (230 mg, 0.659 mmol)를 MeOH (3.0 mL)/THF (3.0 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (1.98 mL, 1.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (~10 mL), EtOAc (10 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 HCl (1 M 수성) (2.3 mL, 2.306 mmol) (pH ~ 2.0)로 천천히 산성화시켰다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (1x50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. EtOAc을 감압 하에 제거하여 중간체 88C (216 mg, 98% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1805] MS (ESI) m/z: 334.8 $(M+H)^+$.

[1806] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.61 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (t, J=12.5 Hz, 2H), 1.80 (t, J=19.3 Hz, 3H).

[1807] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -97.28 (s, 2F).

[1808] 중간체 88.



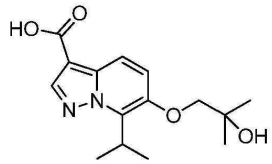
[1809]

[1810] 실시예 42C (125 mg, 0.505 mmol) 및 중간체 88C (169 mg, 0.505 mmol)를 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.44 mL, 2.53 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (291 mg, 0.657 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 반-고체 잔류물에, 물을 초음파처리하면서 조금씩 첨가하여 (총 부피 ~25 mL), 백색 고체를 형성시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 필터 카트리지를 사용하여 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 88 (232 mg, 0.288 mmol, 56.9% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

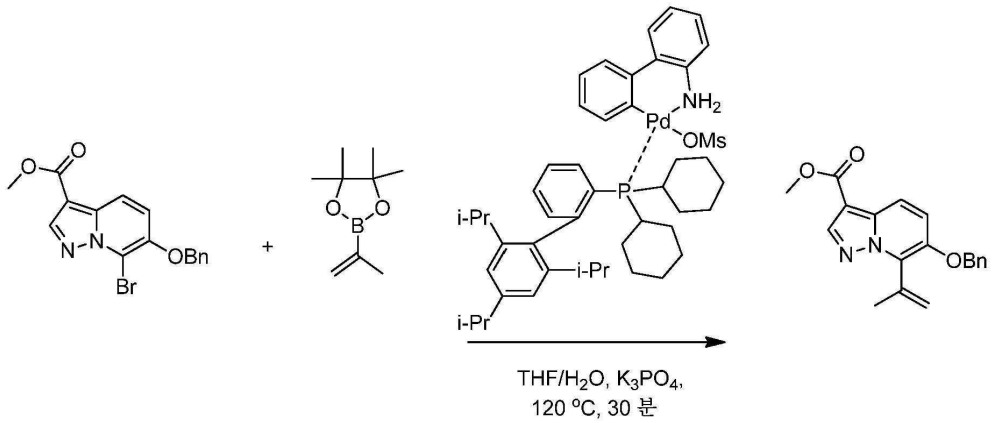
[1811] MS (ESI) m/z: 564.0 $(M+H)^+$.

[1812] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.47 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J=12.5 Hz, 2H), 4.37 (dq, J=16.0, 8.2 Hz, 1H), 2.66 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.1, 7.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.78 (t, J=19.3 Hz, 3H).

[1813] 중간체 89. 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조

[1814] 

[1815] 중간체 89A. 메틸 메틸 6-(벤질옥시)-7-(프로프-1-엔-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



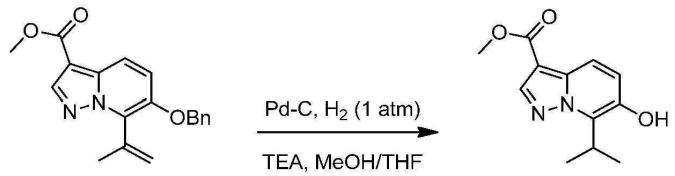
[1816]

[1817] 메틸 6-(벤질옥시)-7-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.250 g, 0.692 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.39 mL, 2.076 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (0.029 g, 0.035 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (8.0 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (2.77 mL, 1.384 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. EtOAc을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-50% EtOAc/헥산 구배; ~35% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 89A (0.220 g, 99% 수율)를 호박색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[1818] MS (ESI) m/z: 323.2 $(M+H)^+$.

[1819] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.68 (quin, J=1.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (t, J=1.2 Hz, 3H).

[1820] 중간체 89B. 메틸 6-히드록시-7-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



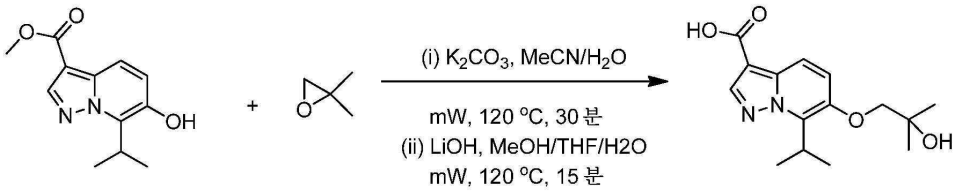
[1821]

[1822] 중간체 89A (0.220 g, 0.682 mmol)를 THF (4 mL) 및 MeOH (4 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.48 mL, 3.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10 wt%) (0.073 g, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 추가량의 MeOH (4 mL), THF (4 mL), 및 TEA (0.476 mL, 3.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10 wt%) (0.073 g, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 3일 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 89B (0.158 g, 0.674 mmol, 99% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1823] MS (ESI) m/z: 235.2 $(M+H)^+$.

[1824] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.14 (spt, J=7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.2 Hz, 6H).

[1825] 중간체 89.



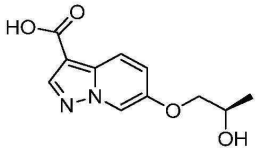
[1826]

[1827] 중간체 89B (0.080 g, 0.342 mmol)를 MeCN (3.00 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디메틸옥시란 (0.23 mL, 2.56 mmol), K_2CO_3 (0.189 g, 1.366 mmol) 및 물 (0.20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL)/THF (1.5 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (1.03 mL, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 중간체 89 (0.064 g, 0.219 mmol, 64.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1828] MS (ESI) m/z: 293.2 $(M+H)^+$.

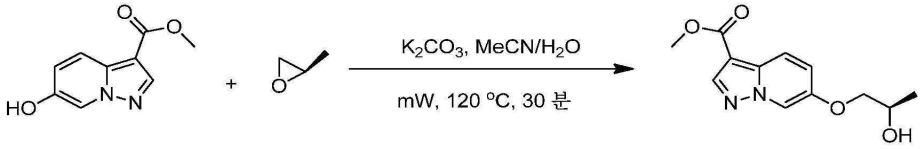
[1829] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.26 (s, 6H).

[1830] 중간체 90. (R)-6-(2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



[1831]

[1832] 중간체 90A. (R)-메틸 6-(2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



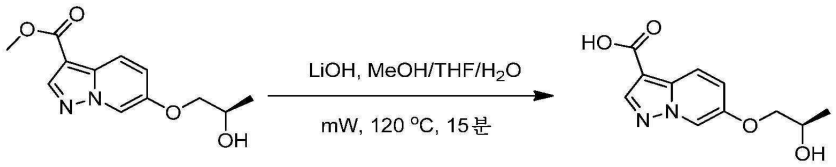
[1833]

[1834] 메틸 6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.500 g, 2.60 mmol)를 MeCN (10.00 mL)에 이어서 (R)-2-메틸옥시란 (1.83 mL, 26.0 mmol), K_2CO_3 (1.438 g, 10.41 mmol) 중에 현탁시키고, 물 (0.67 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 20-100% EtOAc/헥산 구배; ~90% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 90A (0.615 g, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1835] MS (ESI) m/z: 251.0 $(M+H)^+$.

[1836] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.27 (quind, J=6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (dd, J=8.8, 7.4 Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[1837] 중간체 90.



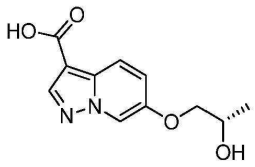
[1838]

[1839] 중간체 90A (250 mg, 0.999 mmol)를 MeOH (4.00 mL)/THF (4.00 mL) 중에 용해시키고, LiOH (1 M 수성) (3.00 mL, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (50 mL)에 현탁시키고, 수성 HCl (1 M; ~2.7 mL)에 의해 pH~2.0로 산성화시키고, EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (1x50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. EtOAc를 감압 하에 제거하여 중간체 90 (234 mg, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1840] MS (ESI) m/z: 237.0 $(M+H)^+$.

[1841] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.34 (br s, 1H), 8.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[1842] 중간체 91. (S)-6-(2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산의 제조



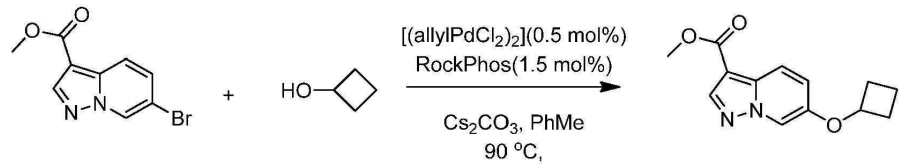
[1843]

[1844] 중간체 91 (227 mg, 96% 수율)을 상업적으로 입수가능한 (R)-2-메틸옥시란 대신에 (S)-2-메틸옥시란을 사용하여 중간체 90과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1845] MS (ESI) m/z: 237.0 $(M+H)^+$.

[1846] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 12.34 (br s, 1H), 8.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[1847] 중간체 92. 메틸 6-시클로부톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



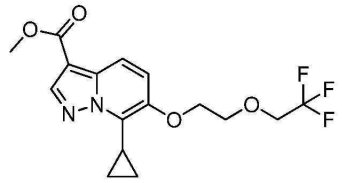
[1848]

[1849] 메틸 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.392 mmol), 알릴팔라듐 클로라이드 이량체 (2.9 mg, 7.84 μmol), RockPhos (0.011 g, 0.024 mmol) 및 탄산세슘 (0.192 g, 0.588 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 톨루엔 (1 mL) 중 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 시클로부탄올 (0.037 g, 0.510 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-60% EtOAc/DCM 구배; ~24% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 92 (40 mg, 41% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1850] MS (ESI) m/z: 247.0 $(M+H)^+$.

[1851] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 1H).

[1852] 중간체 93. 메틸 7-시클로프로필-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1853] 

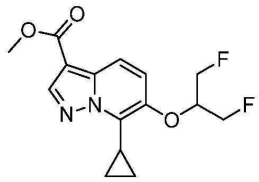
[1854] 중간체 93 (0.109 g, 94% 수율)을 상업적으로 입수가능한 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄올을 사용하여 중간체 27과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1855] MS (ESI) m/z: 359.0 $(M+H)^{+}$.

[1856] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (q, J=9.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (tt, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H).

[1857] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -72.94 (s, 3F).

[1858] 중간체 94. 메틸 7-시클로프로필-6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1859] 

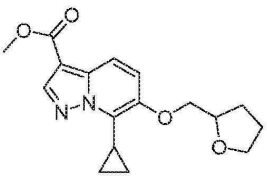
[1860] 중간체 94 (55.4 mg, 83% 수율)를 상업적으로 입수가능한 1,3-디플루오로프로판-2-올을 사용하여 중간체 27과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1861] MS (ESI) m/z: 311.0 $(M+H)^{+}$.

[1862] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.55 (tquin, J=18.8, 4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (tt, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).

[1863] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -232.01 (s, 2F).

[1864] 중간체 95. 메틸 7-시클로프로필-6-((테트라히드로푸란-2-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1865] 

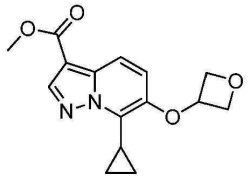
[1866] 중간체 95 (44 mg, 65% 수율)를 상업적으로 입수가능한 (테트라히드로푸란-2-일)메탄올을 사용하여 중간체 27과

유사한 방식으로 제조하였다.

[1867] MS (ESI) m/z: 317.0 $(M+H)^+$.

[1868] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.28 (tdd, J=7.1, 5.4, 4.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.95 (dt, J=8.3, 6.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 2.53 (tt, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.80 (ddt, J=12.1, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).

[1869] 중간체 96. 메틸 7-시클로프로필-6-(옥세탄-3-일옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



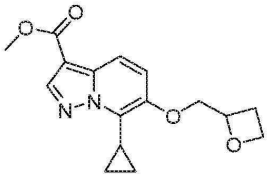
[1870]

[1871] 중간체 96 (46 mg, 74% 수율)을 상업적으로 입수가능한 옥세탄-3-올을 사용하여 중간체 27과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1872] MS (ESI) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

[1873] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 2H), 4.88 - 4.82 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.54 (tt, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H).

[1874] 중간체 97. 메틸 7-시클로프로필-6-(옥세탄-2-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



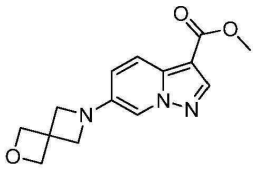
[1875]

[1876] 중간체 97 (46.5 mg, 71% 수율)을 상업적으로 입수가능한 옥세탄-3-올을 사용하여 중간체 27과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1877] MS (ESI) m/z: 303.0 $(M+H)^+$.

[1878] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.76 (ddd, J=8.5, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dt, J=9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.56 (tt, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).

[1879] 중간체 98. 메틸 6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



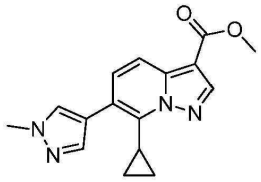
[1880]

[1881] 중간체 98 (0.195 g, 73% 수율)을 상업적으로 입수가능한 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, ½ 옥살산 염을 사용하여 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

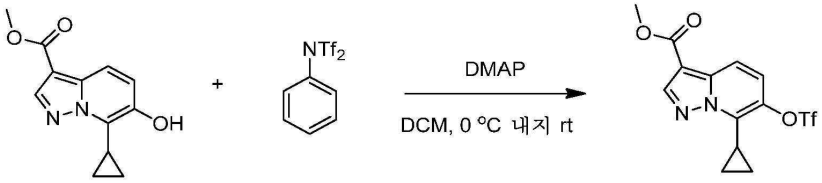
[1882] MS (ESI) m/z: 274.0 $(M+H)^+$.

[1883] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.09 (dd, J=9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 3.79 (s, 3H).

[1884] 중간체 99. 메틸 7-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1885] 

[1886] 중간체 99A. 메틸 7-시클로프로필-6-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1887] 

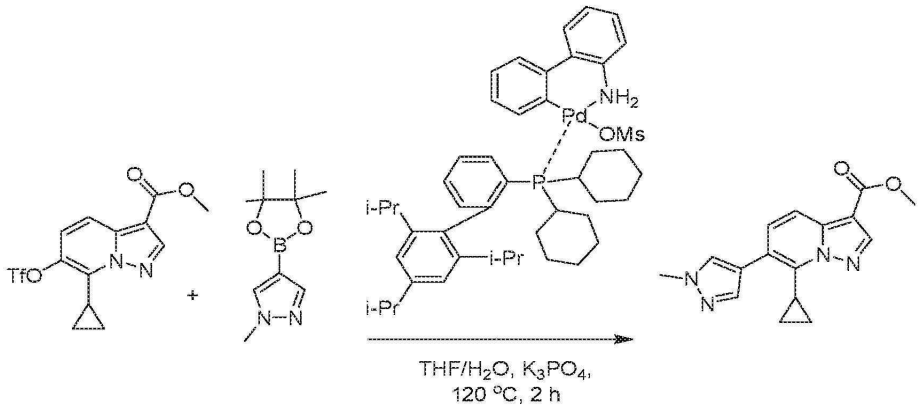
[1888] 중간체 4B (200 mg, 0.861 mmol)를 DCM (15 mL) 및 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (461 mg, 1.292 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMAP (210 mg, 1.722 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/DCM 구배; ~8% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 99A (289 mg, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1889] MS (ESI) m/z: 365.0 $(M+H)^+$.

[1890] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 2H).

[1891] ^{19}F-NMR: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -73.14 (s, 3F).

[1892] 중간체 99.

[1893] 

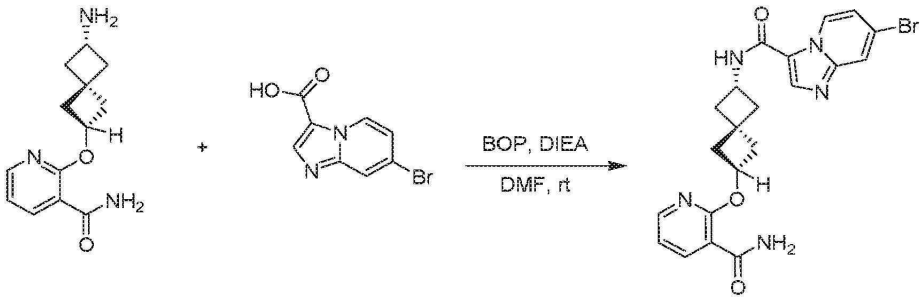
[1894] 중간체 99A (50 mg, 0.137 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (86 mg, 0.412 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (8.7 mg, 10.29 μmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (3 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (0.55 mL, 0.275 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바

이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/DCM 구배; ~75% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 99 (37 mg, 91% 수율)를 호박색 시럽으로서 수득하였으며, 이를 정치시 응고시켜 회백색 고체를 수득하였다.

[1895] MS (ESI) m/z: 297.1 $(M+H)^+$.

[1896] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.09 (dd, J=9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (tt, J=8.3, 5.8 Hz, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H).

[1897] 중간체 100. 7-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



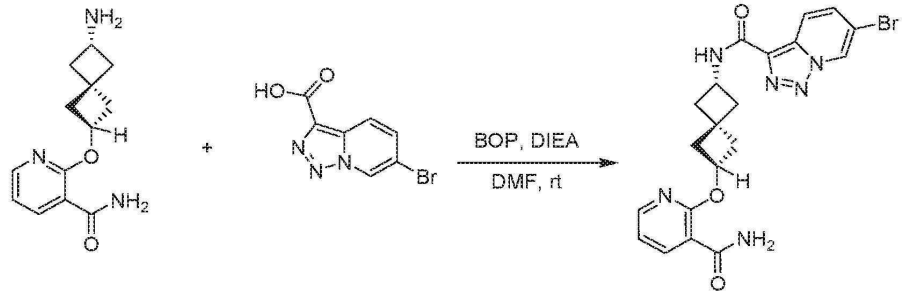
[1898]

[1899] 실시예 42C (205 mg, 0.830 mmol) 및 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산 (200 mg, 0.830 mmol)을 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.73 mL, 4.15 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (477 mg, 1.079 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 반-고체 잔류물에, 물을 초음파처리하면서 조금씩 첨가하여 (총 부피 ~25 mL), 백색 고체를 형성시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 필터 카트리지를 사용하여 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조하여 중간체 100 (385 mg, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1900] MS (ESI) m/z: 469.9 $(M+H)^+$.

[1901] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, J=5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.4, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.43 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.39 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.29 (dd, J=11.3, 7.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H).

[1902] 중간체 101. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[1903]

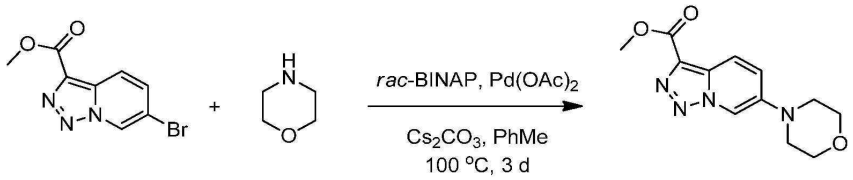
[1904] 실시예 42C (148 mg, 0.599 mmol) 및 6-브로모-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (145 mg, 0.599 mmol)을 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.52 mL, 3.00 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (344

mg, 0.779 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 반-고체 잔류물에, 물에 초음파처리하면서 조금씩 첨가하여 (총 부피 ~25 mL), 백색 고체를 형성시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 필터 카트리지를 사용하여 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조하여 중간체 101 (283 mg, 0.600 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1905] MS (ESI) m/z: 470.9 $(M+H)^+$.

[1906] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.95 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.75 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 5.23 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 2.81 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (br dd, J=11.1, 7.8 Hz, 1H).

[1907] 중간체 102. 메틸 6-모르폴리노-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조



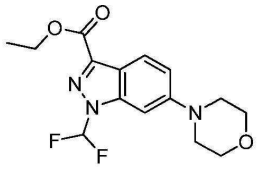
[1908]

[1909] 메틸 6-브로모-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.190 g, 0.742 mmol), 아세트산팔라듐(II) (10.0 mg, 0.045 mmol), BINAP (0.042 g, 0.067 mmol) 및 탄산세슘 (0.363 g, 1.113 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (2.473 mL) 및 모르폴린 (0.083 mL, 0.965 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 120℃에서 3일 동안 교반하였다. 추가량의 아세트산팔라듐 (II) (10.00 mg, 0.045 mmol), BINAP (0.042 g, 0.067 mmol), 탄산세슘 (0.363 g, 1.113 mmol), 모르폴린 (0.083 mL, 0.965 mmol) 및 톨루엔 (2.473 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고, 130℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산 구배; ~65% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 102 (0.020 g, 0.076 mmol, 10.28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1910] MS (ESI) m/z: 263.1 $(M+H)^+$.

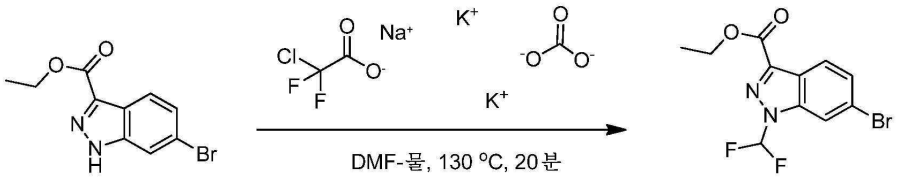
[1911] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.26 - 3.19 (m, 4H).

[1912] 중간체 103. 에틸 1-(디플루오로메틸)-6-모르폴리노-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1913]

[1914] 중간체 103A. 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[1915]

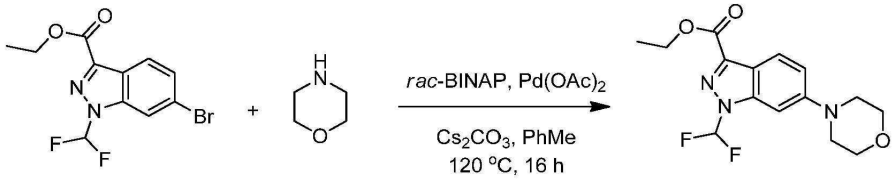
[1916] 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.150 g, 0.557 mmol), K_2CO_3 (0.154 g, 1.115 mmol), 및 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (0.170 g, 1.115 mmol)를 DMF (2.53 mL) 및 물 (0.25 mL) 중에 용해시켰다. 반응물

을 130℃에서 20분 동안 교반하였다 (주의: 기체 발생이 관찰되고; 공기 응축기를 포함한 개방 시스템을 사용함). 추가량의 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (0.170 g, 1.115 mmol) 및 K_2CO_3 (0.154 g, 1.115 mmol)을 첨가하고, 반응 플라스크를 오일 조에 침지시키고, 130℃에서 추가로 20분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (3x25 mL), 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. EtOAc을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/헥산 구배; ~25% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하여 중간체 103A (0.100 g, 56% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1917] MS (ESI) m/z: 318.8 $(M+H)^+$.

[1918] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=58.9 Hz, 1H), 4.55 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1919] 중간체 103.

[1920] 

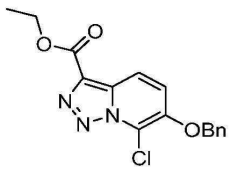
[1921] 중간체 103A (0.100 g, 0.313 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (4.2 mg, 0.019 mmol), BINAP (0.018 g, 0.028 mmol) 및 탄산세슘 (0.153 g, 0.470 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 톨루엔 (1.05 mL) 및 모르폴린 (0.035 mL, 0.407 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조생성물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-40% EtOAc/DCM 구배; ~22% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 중간체 103 (0.066 g, 65% 수율).

[1922] MS (ESI) m/z: 263.1 $(M+H)^+$.

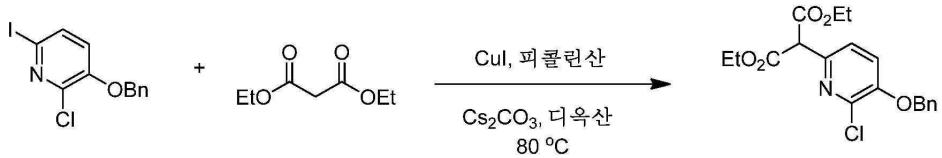
[1923] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J=60.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 4H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 1.49 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1924] ^{19}F-NMR: (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -95.81 (s, 2F).

[1925] 중간체 104. 에틸 6-(벤질옥시)-7-클로로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1926] 

[1927] 중간체 104A. 디에틸 2-(5-(벤질옥시)-6-클로로피리딘-2-일)말로네이트의 제조

[1928] 

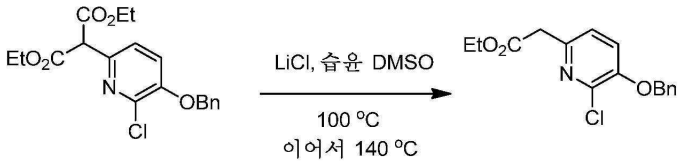
[1929] 3-(벤질옥시)-2-클로로-6-아이오도피리딘 (3.857 g, 11.2 mmol)을 디옥산 (75 mL) 중에 용해시켰다. 디에틸 말로네이트 (2.12 mL, 14.0 mmol), 탄산세슘 (4.55 g, 14.0 mmol), 및 피콜린산 (0.275 g, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 완전히 탈기시켰다. 아이오딘화제1구리 (0.213 g, 1.12 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 동안 교

반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (수성 포화; ~2.0 mL)로 켄칭하고, 셀라이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산 구배; ~33% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하여 디에틸 중간체 104A (3.613 g, 86% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1930] MS (ESI) m/z: 378.2 $(M+H)^+$.

[1931] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 4H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 6H).

[1932] 중간체 104B. 에틸 2-(5-(벤질옥시)-6-클로로피리딘-2-일)아세테이트의 제조

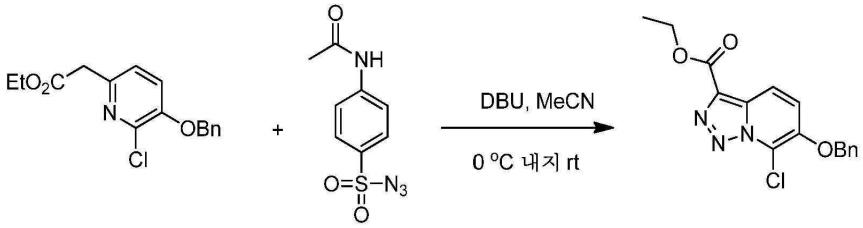
[1933] 

[1934] 중간체 104A (3.613 g, 9.56 mmol)를 DMSO (19.13 mL) 중에 용해시키고, 이어서 물 (0.17 mL, 9.56 mmol) 및 염화리튬 (1.014 g, 23.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가량의 물 (0.17 mL, 9.56 mmol) 및 염화리튬 (1.014 g, 23.91 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 추가의 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL), 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (2x100 mL), 염수 (1x50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산 구배; ~30% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 104B (2.095 g, 72% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1935] MS (ESI) m/z: 306.0 $(M+H)^+$.

[1936] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1937] 중간체 104.

[1938] 

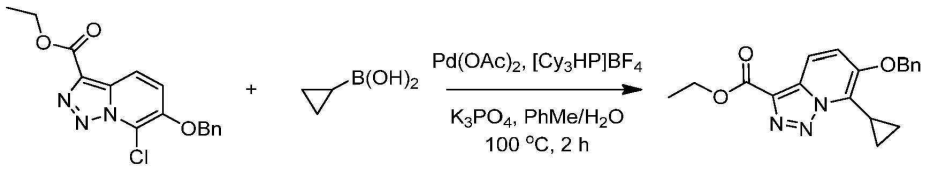
[1939] 중간체 104B (1.037 g, 4.32 mmol)를 MeCN (10.3 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, DBU (0.65 mL, 4.32 mmol)를 1분에 걸쳐 적가하였다. 교반된 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 불균질이 되었다. 반응물을 포화 NH_4Cl (0.5 mL)로 켄칭하고, 셀라이트를 첨가하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-40% EtOAc/헥산 구배; ~24% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 104 (0.847 g, 71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1940] MS (ESI) m/z: 331.9 $(M+H)^+$.

[1941] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d6; 24℃) δ ppm 8.23 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.70 (m, 1H), 7.49 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.52 - 5.20 (m, 2H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 1.46 - 1.25 (m, 3H).

[1942] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d6; 90℃) δ ppm 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[1943] 중간체 105. 에틸 6-(벤질옥시)-7-시클로프로필-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1944] 

[1945] 중간체 104 (300 mg, 0.904 mmol), 시클로프로필보론산 (311 mg, 3.62 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (10.2 mg, 0.045 mmol), 트리시클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (33.3 mg, 0.090 mmol) 및 인산, 칼륨 염 (576 mg, 2.71 mmol)을 압력 바이알에 넣고, 혼합물을 탈기 (3x Ar/진공)하였다. 이어서, PhMe (5.0 mL) 및 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하였다. 그 후, 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 첨가하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-20% EtOAc/DCM 구배; ~15% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 105 (146 mg, 48% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

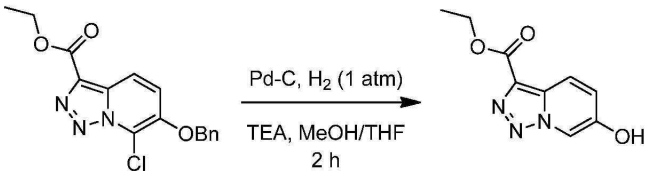
[1946] MS (ESI) m/z: 338.1 $(M+H)^+$.

[1947] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H).

[1948] 중간체 106. 에틸 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1949] 

[1950] 중간체 106A. 에틸 6-히드록시-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

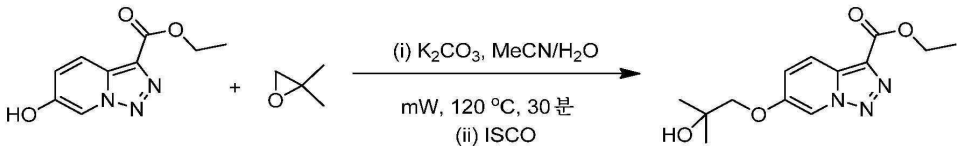
[1951] 

[1952] 중간체 104 (300 mg, 0.904 mmol)를 THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, TEA (1.26 mL, 9.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10 wt%) (28.9 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 추가로 75분 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 Et_3N-HCl을 함유하는 조 물질을 수득하였다. 잔류물을 THF (5 mL) 중에 현탁시키고, 실리카의 패드 (~1 인치)를 통해 여과하고, 패드를 THF (3x5 mL)로 세척하였다. 합한 유기 분획을 농축시켜 중간체 106A (168 mg, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1953] MS (ESI) m/z: 208.0 $(M+H)^+$.

[1954] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.77 - 10.52 (br s, 1H), 8.58 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=9.5, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.4, 1.9 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1955] 중간체 106.



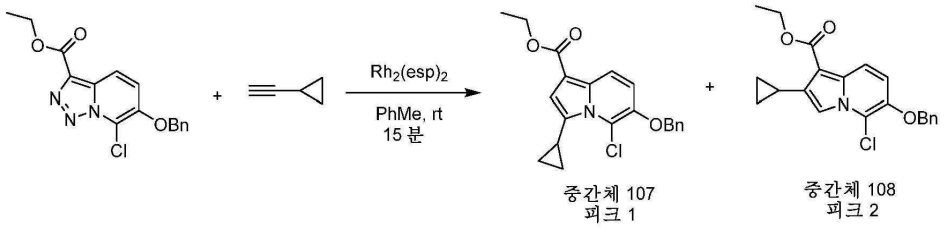
[1956]

[1957] 중간체 106A (0.168 g, 0.811 mmol)를 MeCN (3.00 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디메틸옥시란 (0.72 mL, 8.11 mmol), K_2CO_3 (0.448 g, 3.24 mmol) 및 물 (0.200 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-100% EtOAc/헥산 구배; 100% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 106 (0.022 g, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1958] MS (ESI) m/z: 266.0 $(M+H)^+$.

[1959] 중간체 107. 에틸 6-(벤질옥시)-5-클로로-3-시클로프로필인돌리진-1-카르복실레이트의 제조

[1960] 중간체 108. 에틸 6-(벤질옥시)-5-클로로-2-시클로프로필인돌리진-1-카르복실레이트의 제조



[1961]

[1962] 교반용 막대를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 중간체 104 (100 mg, 0.301 mmol)에 이어서 건조 톨루엔 (2.5 mL)을 채우고, 에티닐시클로프로판 (0.032 mL, 0.377 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음 (투명한 용액을 수득함), 비스[로듐(α,α,α',α'-테트라메틸-1,3-벤젠디프로피온산)] (2.3 mg, 3.0 μmol)을 1 부분으로 첨가하였다 (첨가 후 즉시 대규모의 버블링을 관찰하였음). 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 2종의 생성물을 수득하였다.

[1963] 백색 고체로서의 중간체 107 (25 mg, 22% 수율)을 ~26% EtOAc로 용리시켰다.

[1964] MS (ESI) m/z: 370.0 $(M+H)^+$.

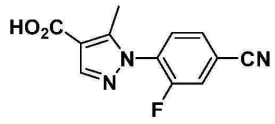
[1965] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.99 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.53 (ttd, J=8.1, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.86 (m, 2H).

[1966] 무색 시럽으로서의 중간체 108 (48 mg, 43% 수율)을 ~38% EtOAc로 용리시켰다.

[1967] MS (ESI) m/z: 370.0 $(M+H)^+$.

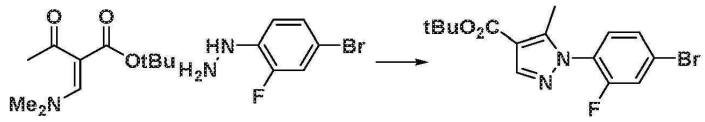
[1968] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 1.88 (tt, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 2H).

[1969] 중간체 109. 1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산의 제조.



[1970]

[1971] 중간체 109A. tert-부틸 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조.



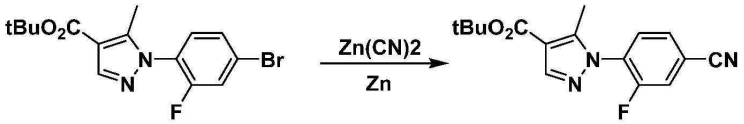
[1972]

[1973] (E)-tert-부틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (300 mg, 1.407 mmol) 및 TEA (196 μl, 1.407 mmol)의 아세토니트릴 용액을 아세토니트릴 (7033 μl) 중 (4-브로모-2-플루오로페닐)히드라진, HCl (340 mg, 1.407 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (327 mg, 65%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1974] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 2.45 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.67 - 1.54 (s, 9H).

[1975] MS (ESI) m/z: 356.9 $(M+H)^+$.

[1976] 중간체 109B. tert-부틸 1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조

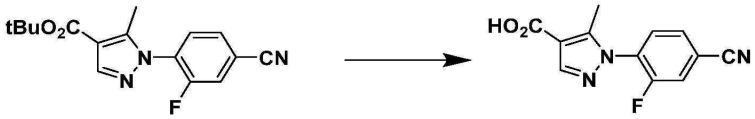


[1977]

[1978] 마이크로웨이브 튜브 중 tert-부틸 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (110 mg, 0.310 mmol)를 디시아노아연 (36.4 mg, 0.310 mmol), 아연 (6.07 mg, 0.093 mmol) 및 DMF (3097 μl)를 첨가하였다. 반응물을 Ar을 통해 수분 동안 버블링하였다. 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (15.83 mg, 0.031 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉하고, 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (35 mg, 38%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1979] (ESI) m/z: 302.0 $(M+H)^+$.

[1980] 중간체 109.

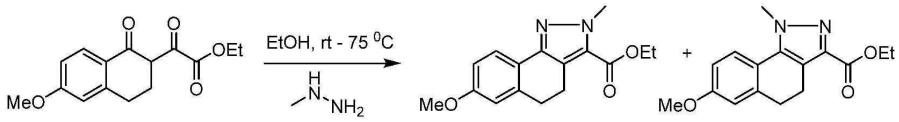


[1981]

[1982] DCM (1162 μl) 중 tert-부틸 1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (35 mg, 0.116 mmol)에 TFA (268 μl, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 회백색 고체로서 수득하였다. 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1983] MS (ESI) m/z: 246.0 $(M+H)^+$.

[1984] 에틸 7-메톡시-2-메틸-4,5-디히드로-2H-벤조[g]인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 110A) 및 에틸 7-메톡시-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[g]인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 111A)의 제조.

[1985] 

[1986] 에탄올 (20 mL) 중 에틸 2-(6-메톡시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소아세테이트 (5 g, 18.10 mmol)에 메틸히드라진 (0.953 mL, 18.10 mmol)을 적가하였다. 생성된 암갈색 용액을 75℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 차가운 1N HCl에 이어서 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 진공 하에 농축하여 유성 갈색의 조 생성물을 수득하였다. 분취물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 중간체 110A (에틸 7-메톡시-2-메틸-4,5-디히드로-2H-벤조[g]인다졸-3-카르복실레이트)를 백색 고체로서 수득하였다.

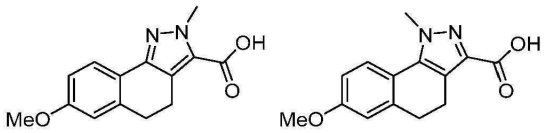
[1987] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1988] MS (ESI) m/z: 287.1 $(M+H)^+$ 및 중간체 111A (에틸 7-메톡시-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[g]인다졸-3-카르복실레이트).

[1989] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1990] MS (ESI) m/z: 287.1 $(M+H)^+$.

[1991] 7-메톡시-2-메틸-4,5-디히드로-2H-벤조[g]인다졸-3-카르복실산 (중간체 110) 및 메톡시-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[g]인다졸-3-카르복실산 (중간체 111)의 제조.

[1992] 

[1993] 중간체 110 및 중간체 111을 각각 중간체 110A 및 중간체 111A의 가수분해에 의해 제조하였다.

[1994] 중간체 110:

[1995] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H).

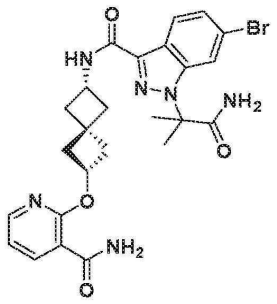
[1996] MS (ESI) m/z: 259.1 $(M+H)^+$.

[1997] 중간체 111:

[1998] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.6, 8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H).

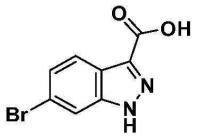
[1999] MS (ESI) m/z: 259.1 $(M+H)^+$.

[2000] 중간체 112. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조.



[2001]

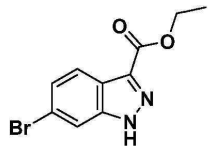
[2002] 중간체 112A. 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조.



[2003]

[2004] 6-브로모인돌린-2,3-디온 (1 g, 4.42 mmol)이 들은 둥근 바닥 플라스크에 NaOH (4.9 mL, 4.87 mmol)를 첨가하고, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 15분의 기간에 걸쳐 H_2O (1.1 mL) 중 $NaNO_2$ (0.31 g, 4.42 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 H_2O (9 mL) 및 H_2SO_4의 용액 (4.6 mL)에 첨가하였으며, 이를 15분의 기간에 걸쳐 적가방식으로 0℃로 사전 냉각시켰다. 이어서, 조 혼합물을 진한 HCl (4 mL) 및 $SnCl_2.2H_2O$의 혼합물 (2.5 g, 11.06 mmol)에 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 고체를 여과하고, 건조시켜 조 생성물 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (중간체 112A) (1.1 g, 93%)를 황갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2005] 중간체 112B. 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.



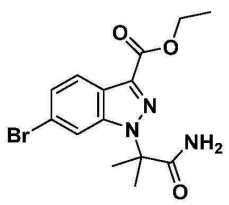
[2006]

[2007] EtOH (100 mL) 중 중간체 112A (4.4 g, 18.25 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (6.66 mL, 91 mmol)를 첨가하고, 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 112B) (2.1 g, 39%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2008] MS(ESI) m/z: 270.9 (M+H).

[2009] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.57 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.51 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2010] 112C. 에틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조



[2011]

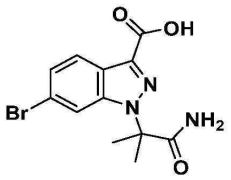
[2012] DMF (12 mL)를 중간체 112B (2.1 g, 7.80 mmol), Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.80 mmol), 및 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (2.59 g, 15.61 mmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 현탁액을 90℃로 1시간 동안 가열하였으며, 그 시점에서 출발 물질이 소비되었고, 비극성 생성물이 TLC에 나타났다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼

럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 에틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 112C) (1.74 g, 60%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2013] MS(ESI) m/z: 355.9 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[2014] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J=4.4 Hz, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 3H).

[2015] 중간체 112D. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산, HCl의 제조.



[2016]

[2017] THF (40 mL) 중 중간체 112C (1.74 g, 4.91 mmol)의 용액에 LiOH (4.91 mL, 9.82 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc (30 mL)로 추출하여 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (중간체 112D) (1.47 g, 87%)을 수득하였다.

[2018] MS(ESI) m/z: 327.9 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[2019] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.61 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 3.31 (br. s., 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

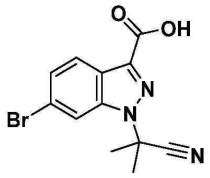
[2020] 중간체 112.

[2021] 실시예 42C (15 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 112D (19.86 mg, 0.061 mmol)를 무수 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.053 mL, 0.303 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (29.5 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 중간체 112 (15 mg, 42%)를 수득하였다.

[2022] MS(ESI) m/z: 557.1 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[2023] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=13.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=16.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 5H), 1.79 (s, 6H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 1H).

[2024] 중간체 113. 6-브로모-1-(2-시아노프로판-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산의 제조.

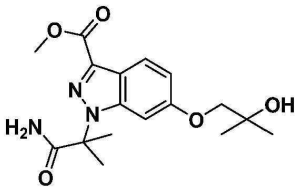


[2025]

[2026] 0℃에서 중간체 112C (815 mg, 2.25 mmol), 피리딘 (0.364 mL, 4.50 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물의 혼합물 (0.476 mL, 3.37 mmol)에 THF (20 mL)를 첨가하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 상승시키고, 실온에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc (30 mL)로 추출하여 6-브로모-1-(2-시아노프로판-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (중간체 113) (0.69 g, 95%)을 수득하였다.

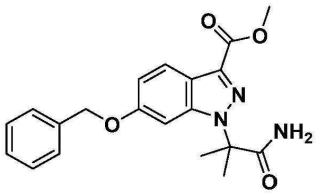
[2027] MS(ESI) m/z: 308.0 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[2028] 중간체 114. 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.



[2029]

[2030] 중간체 114A. 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.



[2031]

[2032] 메틸 6-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (260 mg, 0.921 mmol), Cs_2CO_3 (300 mg, 0.921 mmol), 및 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (306 mg, 1.842 mmol)가 들은 바이알에 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 90℃로 1시간 동안 가열하였으며, 그 시점에 출발 물질이 소비되었고, 비극성 생성물이 TLC에 나타났다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 114A) (116 mg, 31%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2033] MS(ESI) m/z: 368.2 (M+H).

[2034] 중간체 114B. 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.



[2035]

[2036] EtOH (10 mL) 중 중간체 114A (116 mg, 0.316 mmol)의 탈기된 용액에 Pd-C (33.6 mg, 0.032 mmol)를 첨가하고, 수소 55 psi 하에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드 상에서 여과하고, 농축시켜 조 생성물, 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 114B) (88 mg, 100%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

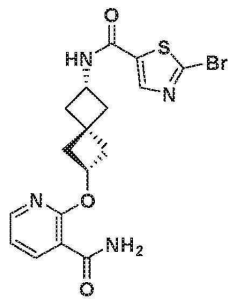
[2037] MS(ESI) m/z: 278.1 (M+H).

[2038] 중간체 114.

[2039] 중간체 114B (75 mg, 0.270 mmol)를 CH_3CN (4 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 2,2-디메틸옥시란 (0.241 mL, 2.70 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1.082 mmol) 및 H_2O (0.267 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (중간체 114) (50 mg, 51%)를 수득하였다.

[2040] MS(ESI) m/z: 350.1 (M+H).

[2041] 중간체 115. 2-브로모- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)티아졸-5-카르복스아미드의 제조.



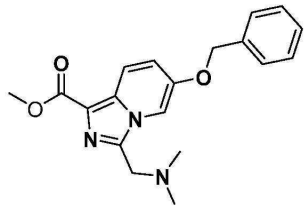
[2042]

[2043] 실시예 42C (100 mg, 0.404 mmol) 및 2-브로모티아졸-5-카르복실산 (84 mg, 0.404 mmol)이 들은 바이알에 무수 DMF (1.0 mL), DIEA (0.353 mL, 2.022 mmol)에 이어서 BOP (197 mg, 0.445 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙냉수 천천히 적가하고, 부서진 생성물을 여과하여 2-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 115) (740 mg, 66%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2044] MS(ESI) m/z: 438.9 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

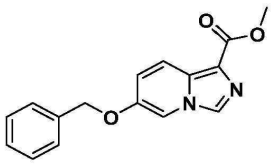
[2045] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.52 (m, 2H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 4H).

[2046] 중간체 116. 메틸 6-(벤질옥시)-3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조.



[2047]

[2048] 중간체 116A. 메틸 6-(벤질옥시)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조.

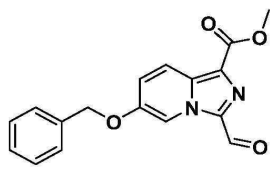


[2049]

[2050] 트리메틸 오르토포르메이트 (5 mL, 45.2 mmol) 중 메틸 2-아미노-2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)아세테이트 (500 mg, 1.836 mmol)의 순수한 용액을 마이크로웨이브 바이알에서 150℃로 7분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (중간체 116A) (75 mg, 14%)를 수득하였다.

[2051] MS(ESI) m/z: 283.0 (M+H).

[2052] 중간체 116B. 메틸 6-(벤질옥시)-3-포르밀이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조.



[2053]

[2054] DMF (3 mL) 중 중간체 116A (150 mg, 0.531 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (0.099 mL, 1.063 mmol)를 첨가하고, 115℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙냉 $NaHCO_3$의 용액에 천천히 첨가한 다음, EtOAc로 추출하

였다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)-3-포르밀이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (중간체 116B) (40 mg, 23%)를 수득하였다.

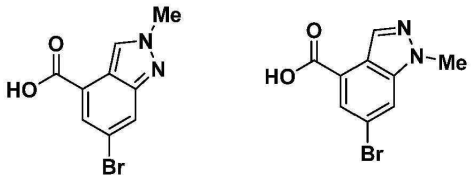
[2055] MS(ESI) m/z: 311.0 (M+H).

[2056] 중간체 116.

[2057] DCM (3 mL) 중 중간체 116B (40 mg, 0.129 mmol)에 MeOH (0.097 mL, 0.193 mmol) 중 디메틸아민의 용액을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (54.6 mg, 0.258 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)-3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (중간체 116) (28 mg, 61%)를 수득하였다.

[2058] MS(ESI) m/z: 340.0 (M+H).

[2059] 중간체 117. 6-브로모-2-메틸-2H-인다졸-4-카르복실산 및 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실산의 제조

[2060] 

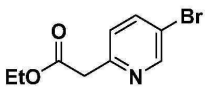
[2061] 메틸 6-브로모-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.2 g, 0.784 mmol) 및 MeI (0.11 g, 0.784 mmol)를 CH_3CN (5 mL) 중에 용해시켰다. Cs_2CO_3 (0.255 g, 0.784 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃로 3시간 동안 가열하였으며, 그 시점에 인다졸을 메틸화하고, 에스테르를 산으로 전환시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물 (0.14 g, 70% 수율)을 2종의 위치이성질체의 조 혼합물로서 사용하였다.

[2062] MS (ESI) m/z: 255.8 $(M+H)^+$.

[2063] 중간체 118. 6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산의 제조

[2064] 

[2065] 중간체 118A. 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트의 제조

[2066] 

[2067] 5-브로모-2-아이오도피리딘 (20 g, 70.4 mmol)을 디옥산 (90 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 디에틸 말로네이트 (13.54 g, 85 mmol), Cs_2CO_3 (34.4 g, 106 mmol), 및 피콜린산 (1.74 g, 14.09 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 3회 배기 및 질소-재-충전 주기로 완전히 탈기하였다. 다음에, CuI (1.34 g, 7.04 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 500 mL 물로 희석하고, 100 mL EtOAc x 4로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 DMSO (250 mL) 중에 용해시키고, 10 mL 물 중 LiCl (2.99 g, 70.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 150℃에서 3시간 동안 가열하고 (기체 발생의 관찰), LCMS에서 이중 탈카르복실화가 관찰될 때까지 30분마다 1 mL 물 중 LiCl (250 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 500 mL 물로 희석하고, EtOAc 2 x 200 mL로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0% 내지 100% EtOAc의 선형 구배로 용리시키면서 정제하였다. 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (12 g, 49.2 mmol, 70% 수율)를 황색 오일로서 단리시켰다.

[2068] MS (ESI) m/z: 245.9 $(M+H)^+$.

[2069] 중간체 118B. (Z)-에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(히드록시이미노)아세테이트의 제조

[2070] 

[2071] 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (12 g, 49.2 mmol)를 HOAc (60 mL) 중에 용해시켰다. 물 (15 mL) 중 $NaNO_2$ (3.39 g, 49.2 mmol)를 에스테르에 적가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 오일로 농축시켰다. 잔류물을 500 mL 물로 희석하고, 탄산칼륨을 7-8의 pH를 얻을 때까지 첨가하고, 그 시점에 백색 고체가 침전하였다. 고체를 여과하고, 건조하여 (Z)-에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(히드록시이미노)아세테이트 (12 g, 43.9 mmol, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2072] MS (ESI) m/z: 275.0 $(M+H)^+$.

[2073] 중간체 118C. 에틸 6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[2074] 

[2075] (E)-에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(히드록시이미노)아세테이트 (4.5 g, 16.48 mmol)를 THF (50 mL) 및 TFA (6.25 mL)를 첨가하였다. 아연 (2.16 g, 33.0 mmol)을 조금씩 첨가하고, 이어서 TFAA (4.7 mL, 33.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 피리딘 (25 mL) 중에 용해시키고, TFAA (4.7 mL, 33.0 mmol)를 첨가하였다. 60℃에서 약 1시간 후, 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 선형 구배로 용리시키면서 정제하였다. 에틸 6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 14.83 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 단리하였다.

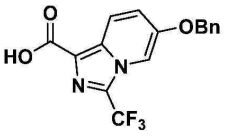
[2076] MS (ESI) m/z: 337.0 $(M+H)^+$.

[2077] 중간체 118.

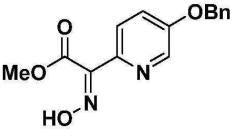
[2078] 에틸 6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 4.15 mmol)를 MeOH (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL) 중에 용해시킨 NaOH (0.166 g, 4.15 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응이 완료되고, 고체가 침전하였다. 반응물을 원래 부피의 약 절반으로 농축시키고, 여과하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 6-브로모-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산 (1.1 g, 3.56 mmol, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2079] MS (ESI) m/z: 310.8 $(M+H)^+$.

[2080] 중간체 119. 6-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산의 제조

[2081] 

[2082] 중간체 119A. 메틸 (Z)-2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)-2-(히드록시이미노)아세테이트의 제조

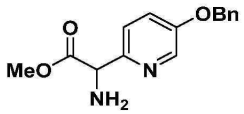
[2083] 

[2084] 중간체 119A를, 2-브로모-5-아이오도피리딘 대신에 5-(벤질옥시)-2-브로모피리딘을, 그리고 디에틸 말로네이트

대신에 디메틸 말로네이트를 사용하여 중간체 118B와 동일하게 합성하였다.

[2085] MS (ESI) m/z: 287.0 $(M+H)^+$.

[2086] 중간체 119B. 메틸 2-아미노-2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)아세테이트의 제조



[2087]

[2088] (E)-메틸 2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)-2-(히드록시이미노)아세테이트 (9 g, 31.4 mmol)를 MeOH (150 mL) 중에 용해시켰다. TFA (6 mL, 79 mmol)를 첨가하고, 이어서 아연 (4.1 g, 62.9 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켰다. 메틸 2-아미노-2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)아세테이트를 황색의 발포 고체로서 단리시켰고, 조 물질을 후속 단계에 사용하였다.

[2089] MS (ESI) m/z: 273.1 $(M+H)^+$.

[2090] 중간체 119C. 메틸 6-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2091]

[2092] 메틸 2-아미노-2-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)아세테이트 (8.5 g, 31 mmol)를 CH_2Cl_2 (100 mL) 중에 용해시키고, Et_3N (13.15 mL, 94 mmol)을 첨가하였다. 용액을 빙조에서 냉각시키고, TFAA (8.88 mL, 62.9 mmol)를 적가하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 선형 구배로 용리시키면서 정제하였다. 메틸 6-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 11.42 mmol, 36.3% 수율)를 담황색 고체로서 단리시켰다.

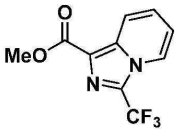
[2093] MS (ESI) m/z: 351.0 $(M+H)^+$.

[2094] 중간체 119.

[2095] 중간체 119를 중간체 118와 같이 중간체 118C로부터 합성하였다. 6-(벤질옥시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산을 백색 분말로서 단리시켰다.

[2096] MS (ESI) m/z: 337.0 $(M+H)^+$.

[2097] 중간체 120. 메틸 3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2098]

[2099] 중간체 120을 5-브로모-2-아이오도피리딘 대신에 2-아이오도피리딘을 사용하여 중간체 118C와 동일한 방식으로 합성하였다.

[2100] (ESI) m/z: 244.9 $(M+H)^+$.

[2101] 중간체 121. 6-브로모-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산의 제조



[2102]

[2103] 중간체 121을 중간체 118과 유사한 방법으로 합성하였으나, 아연 환원 반응에서, 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로아세트산 무수물을 디플루오로아세트산 및 디플루오로아세트산 무수물 대신에 각각 사용하였다.

[2104] (ESI) m/z: 291.1 $(M+H)^+$.

[2105] 중간체 122. 6-(벤질옥시)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산의 제조

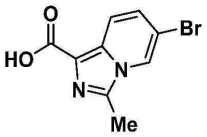


[2106]

[2107] 중간체 122를 중간체 116과 유사한 방법으로 합성하였으나, 아연 환원 반응에서, 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로아세트산 무수물을 디플루오로아세트산 및 디플루오로아세트산 무수물 대신에 각각 사용하였다.

[2108] (ESI) m/z: 319.0 $(M+H)^+$.

[2109] 중간체 123. 6-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산의 제조

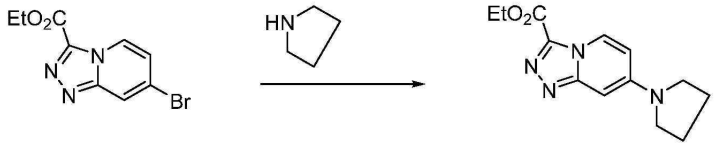


[2110]

[2111] 중간체 123을 중간체 118 과 유사한 방법으로 합성하였으나, 아연 환원 반응에서, 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로아세트산 무수물을 아세트산 및 아세트산 무수물 대신에 각각 사용하였다.

[2112] (ESI) m/z: 256.9 $(M+H)^+$.

[2113] 중간체 124: 에틸 7-(피롤리딘-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복실레이트

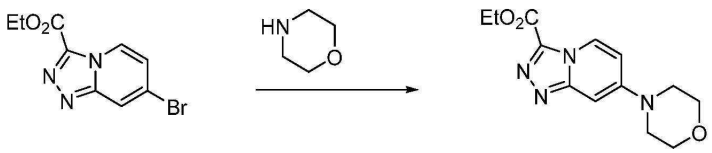


[2114]

[2115] DMA (3.7 mL) 중 에틸 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.100 g, 0.370 mmol), 피롤리딘 (0.039 g, 0.56 mmol), (4,4'-디-tBu-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-κN)페닐-κC]Ir(III) PF_6 (4 mg, 4 μmol), $NiCl_2$-DME (4.0 mg, 0.019 mmol) 및 DABCO (0.075 g, 0.67 mmol)의 슬러리를 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 청색 LED (케실 램프)로 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 7-(피롤리딘-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.067 g, 0.26 mmol, 70% 수율)를 수득하였다.

[2116] MS (ESI) m/z: 261.0 $(M+H)^+$.

[2117] 중간체 125: 에틸 7-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복실레이트

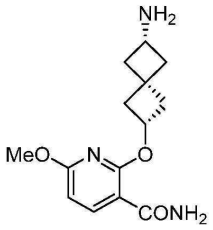


[2118]

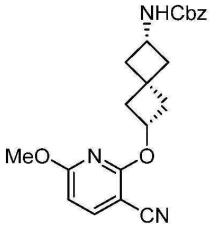
[2119] 중간체 124에 약술된 절차에 따라 제조하여 에틸 7-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-카르복실레이트 (0.074 g, 0.27 mmol, 72% 수율)를 수득하였다.

[2120] MS (ESI) m/z: 277.0 $(M+H)^+$.

[2121] 중간체 126: 2-(((aR)-6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-6-메톡시니코틴아미드

[2122] 

[2123] 중간체 126A. 벤질 ((aR)-6-((3-시아노-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트.

[2124] 

[2125] THF (5 mL) 중 벤질 ((aR)-6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (50 mg, 0.19 mmol)의 용액에 NaH (60%, 10.1 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.25시간 동안 교반한 다음, 2-클로로-6-메톡시니코티노니트릴 (32 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 건조하고, 오일로 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하였다. 표제 생성물을 오일 (70 mg, 93%)로서 수득하였다.

[2126] LCMS m/z = 394 $(M+H)^+$.

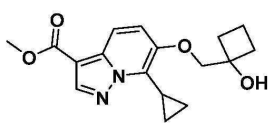
[2127] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.3(m, 5H), 6.35 - 6.32 (m, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 4H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 - 2.19 (m, 6H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 1H).

[2128] 중간체 126.

[2129] 중간체 126A (70 mg, 0.18 mmol)를 DMSO (1 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 탄산칼륨 (123 mg, 0.89 mmol)에 이어서 37% H_2O_2 (0.2 mL, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 카르복스아미드 중간체의 형성을 확인하였다. LCMS m/z = 412.08 $(M+H)^+$. 반응물을 물 (25 mL)로 켄칭하고, 유기부를 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 오일로 증발시켰다. 오일을 메탄올 (5ml) 중에 재-용해시키고, 여기에 Pd/C (10%, 0.05g)를 첨가하고, 60 psi 하에 4시간 동안 수소화하였다. 여과하고, 용매를 증발시켜 목적 생성물을 반고체 물질 (50 mg, 100%)로서 수득하였다.

[2130] LCMS m/z = 278.08 $(M+H)^+$.

[2131] 중간체 127. 메틸 7-시클로프로필-6-((1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조.

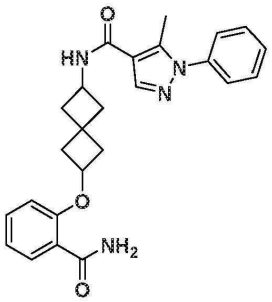
[2132] 

[2133] 중간체 4B (0.100 g, 0.431 mmol)를 MeCN (3.0 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 1-옥사스피로[2.3]헥산 (36.2 mg, 0.431 mmol), K_2CO_3 (0.238 g, 1.72 mmol) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마

토그래피에 의해 정제하여 중간체 127 (0.096 g, 67% 수율)을 수득하였다.

[2134] MS (ESI) m/z: 317.1 $(M+H)^+$.

[2135] 실시예 1. N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아미드의 제조



[2136]

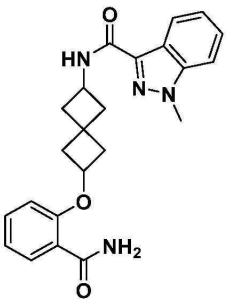
[2137] 상업적으로 입수가능한 5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산 (12.31 mg, 0.061 mmol)을 무수 DMF (1 mL)에 이어서 DIEA (0.021 mL, 0.122 mmol) 중에 현탁시키고, HATU (19.30 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 이 용액을 무수 DMF (0.5 mL) 중 중간체 10 (10 mg, 0.041 mmol) 및 DIEA (0.021 mL, 0.122 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (6.9 mg, 38% 수율)를 수득하였다.

[2138] MS (ESI) m/z: 431.3 $(M+H)^+$.

[2139] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (br d, J=7.4 Hz, 4H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 4H).

[2140] 분석용 HPLC RT = 1.506분 및 (방법 A) 1.594분 (방법 B), 순도 = 97.9%.

[2141] 실시예 2. N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조



[2142]

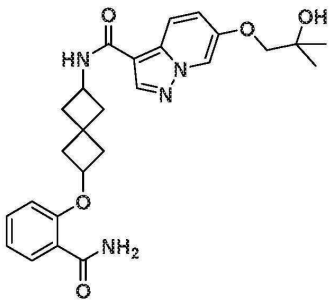
[2143] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 (10 mg, 0.041 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실산 (10.73 mg, 0.061 mmol)의 커플링에 의해 N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로-[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (10.6 mg, 65% 수율)를 수득하였다.

[2144] MS (ESI) m/z: 405.2 $(M+H)^+$.

[2145] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=16.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.72 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (br t, J=9.0 Hz, 3H), 2.22 (br dd, J=11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.17 (br dd, J=11.5, 7.0 Hz, 1H).

[2146] 분석용 HPLC RT = 1.578분 (방법 A) 및 1.575분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2147] 실시예 3. N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2148] 

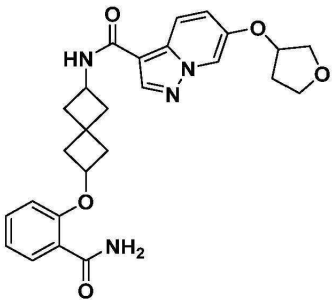
[2149] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 (10 mg, 0.041 mmol) 및 중간체 2 (15.24 mg, 0.061 mmol)의 커플링에 의해 N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (11.8 mg, 60% 수율)를 수득하였다.

[2150] MS (ESI) m/z: 479.4 $(M+H)^+$.

[2151] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 8.26 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=14.2 Hz, 2H), 7.43 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 1.21 (s, 6H).

[2152] 분석용 HPLC RT = 1.321분 (방법 A) 및 1.401분 (방법 B), 순도 = 99.2%.

[2153] 실시예 4. N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2154] 

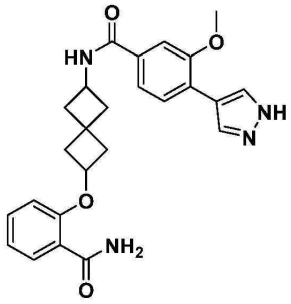
[2155] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 (10 mg, 0.041 mmol) 및 중간체 8 (15.12 mg, 0.061 mmol)의 커플링에 의해 N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (10.1 mg, 0.021 mmol, 52% 수율)를 수득하였다.

[2156] MS (ESI) m/z: 477.0 $(M+H)^+$.

[2157] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=15.1 Hz, 2H), 7.43 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.77 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H).

[2158] 분석용 HPLC RT = 1.345분 (방법 A) 및 1.434분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2159] 실시예 5. N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드의 제조



[2160]

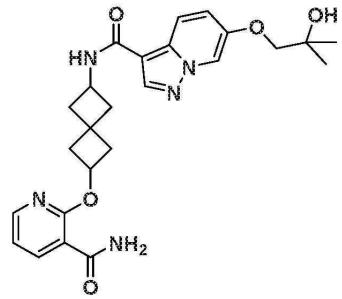
[2161] 실시예 1의 제조의 절차에 따라, 중간체 10 (10 mg, 0.041 mmol) 및 중간체 9 (13.2 mg, 0.061 mmol)의 커플링에 의해 N-(6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드 (2.3 mg, 12% 수율)를 수득하였다.

[2162] MS (ESI) m/z: 447.3 $(M+H)^+$.

[2163] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.11 (br s, 2H), 7.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (br s, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.19 (br t, J=9.9 Hz, 3H).

[2164] 분석용 HPLC RT = 1.35분 (방법 A) 및 1.303분 (방법 B), 순도 = 96%.

[2165] 실시예 6. N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2166]

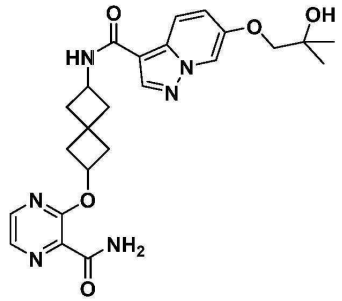
[2167] 실시예 3의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 대신에 중간체 11을 사용하여 실시예 6을 수득하였다.

[2168] MS (ESI) m/z: 480.3 $(M+H)^+$.

[2169] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.28 (dd, J=9.8, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[2170] 분석용 HPLC RT = 1.245분 (방법 A) 및 1.281분 (방법 B), 순도 = 98%.

[2171] 실시예 7. N-(6-((3-카르바모일피라진-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2172]

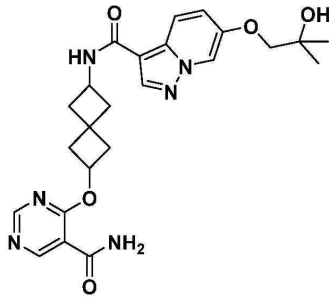
[2173] 실시예 3의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 대신에 중간체 12를 사용하여 실시예 7을 수득하였다.

[2174] MS (ESI) m/z: 481.3 $(M+H)^+$.

[2175] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 - 8.40 (m, 2H), 8.28 (d, J=2.7 Hz, 2H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.28 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[2176] 분석용 HPLC RT = 1.081분 (방법 A) 및 1.11분 (방법 B), 순도 = 94%.

[2177] 실시예 8. N-(6-((5-카르바모일피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2178]

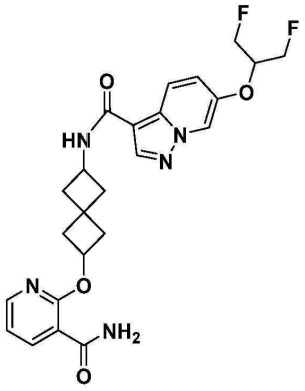
[2179] 실시예 3의 제조에 대한 절차에 따라, 중간체 10 대신에 중간체 14를 사용하여 실시예 8을 수득하였다.

[2180] MS (ESI) m/z: 481.0 $(M+H)^+$.

[2181] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.31 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.26 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 2H), 2.44 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

[2182] 분석용 HPLC RT = 1.082분 (방법 A) 및 1.061분 (방법 B), 순도 = 95%.

[2183] 실시예 9 N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2184]

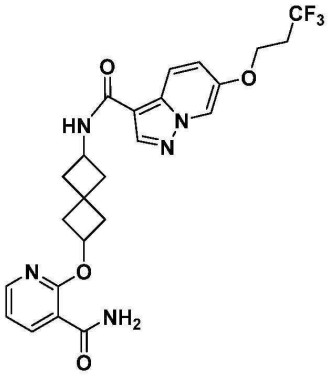
[2185] 중간체 11 (8 mg, 0.032 mmol)을 무수 PhMe (1 mL) 중에 현탁시킨 다음, Me_3Al (PhMe) (0.049 mL 중 2 M, 0.097 mmol)을 적가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 중간체 5 (11 mg, 0.042 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료되지 않았음을 LCMS에 의해 확인하였다. DCM (0.5 mL) 및 추가의 Me_3Al (0.3 mL)를 첨가하고, 반응물을 오일 조 중에서 50℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA로 조심스럽게 켄칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 2.1 mg (11%)을 수득하였다.

[2186] MS (ESI) m/z: 486.2 $(M+H)^+$.

[2187] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.34 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 2H), 4.65 (dd, J=10.4, 5.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H).

[2188] 분석용 HPLC RT = 1.384분 (방법 A) 및 1.378분 (방법 B), 순도 = 99%.

[2189] 실시예 10. N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2190]

[2191] N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (1.7 mg, 8%)를 중간체 5 대신에 중간체 6을 사용하여 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다.

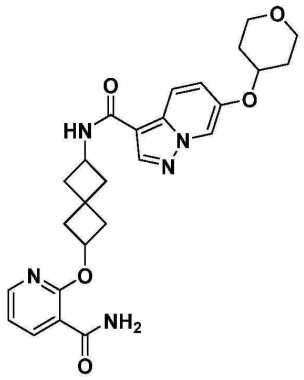
[2192] MS (ESI) m/z: 504.2 $(M+H)^+$.

[2193] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m,

2H), 2.67 (dd, J=11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 3H).

[2194] 분석용 HPLC RT = 1.568분 (방법 A) 및 1.570분 (방법 B), 순도 = 91%.

[2195] 실시예 11. N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2196]

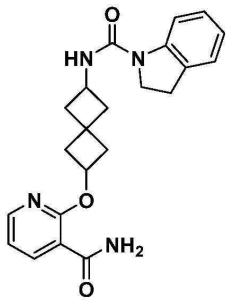
[2197] N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (3 mg, 14%)를 중간체 5 대신에 중간체 7을 사용하여 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2198] MS (ESI) m/z: 492.08 $(M+H)^+$.

[2199] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J=6.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 3H), 2.66 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.36 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.61 (d, J=9.2 Hz, 2H).

[2200] 분석용 HPLC RT = 1.337분 (방법 A) 및 1.337분 (방법 B), 순도 = 90%.

[2201] 실시예 12. N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)인돌린-1-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2202]

[2203] THF (0.5 mL) 중 중간체 13 (0.011 g, 0.027 mmol)에 인돌린 (0.015 mL, 0.13 mmol), 및 DIEA (0.014 mL, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 6.1 mg (40%)을 수득하였다.

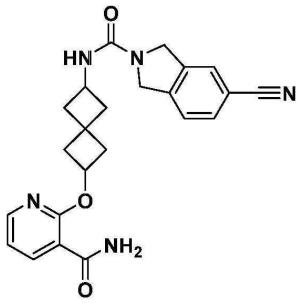
[2204] MS (ESI) m/z: 393.1 $(M+H)^+$.

[2205] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 7.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 5.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.91 - 3.82

(m, 2H), 3.08 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H);

[2206] 89%; RT= 1.506분 (M+H) 분석용 HPLC RT = 1.505분 (방법 A) 및 1.506분 (방법 B), 순도 = 89%.

[2207] 실시예 13. N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-시아노이소인돌린-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2208]

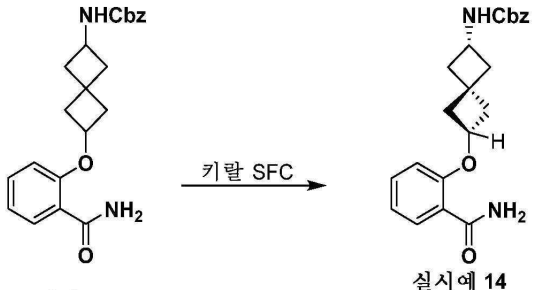
[2209] N-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-시아노이소인돌린-2-카르복스아미드 (5.8 mg, 28%)를, 인돌린 대신에 이소인돌린-5-카르보니트릴, HCl을 사용하여 실시예 12와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2210] MS (ESI) m/z: 418.1 $(M+H)^+$.

[2211] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J=15.0 Hz, 4H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H).

[2212] 분석용 HPLC (방법 B) RT = 1.296분, 순도 = 95%.

[2213] 실시예 14. 벤질 ((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (피크 2)의 제조



[2214]

[2215] 중간체 10B (0.849 g, 2.23 mmol)를 키랄 SFC (기기: 베르게르 멀티그램 II SFC; 칼럼: 키랄팩® IC, 21 x 250 mm, 5 μ; 이동상: 35% 메탄올 / 65% CO_2; 유량 조건: 45 mL/분, 120 Bar, 40℃; 검출기 파장: 235 nm) 상에서 분리하였다. 제2 피크를 수집하고, 농축시켜 실시예 14 (396 mg, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다. 분석 샘플을 역상 HPLC에 의해 정제하여 수득하였다.

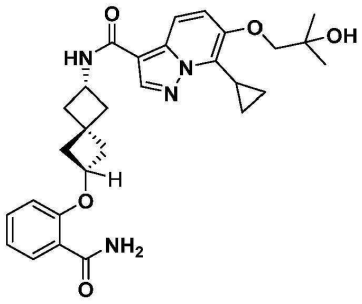
[2216] MS (ESI) m/z: 381.1 $(M+H)^+$; ee ≥ 99%.

[2217] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm ppm 7.78 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.00 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.72 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.64 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (br s,

1H), 2.23 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.99 (br t, J=9.2 Hz, 2H).

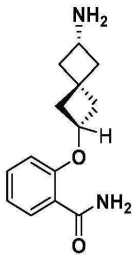
[2218] 분석용 HPLC RT = 1.82분 (방법 A) 및 1.831분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2219] 실시예 15. N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2220]

[2221] 실시예 15A. 2-(((aR)-6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)벤즈아미드의 제조



[2222]

[2223] 실시예 14 (396 mg, 1.04 mmol)를 THF (15 mL) 및 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.725 mL, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)한 다음, Pd/C (10 wt%) (111 mg, 0.104 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 처리하였다. 1시간 후, 현탁액을 막 필터를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 15A (258 mg, 100% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하여 백색 고체를 수득하였다.

[2224] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.41 (ddd, J=8.4, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.72 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 3.28 (br. s, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.58 (dt, J=11.3, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.10 (dt, J=11.5, 7.3 Hz, 2H), 1.71 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 2H);

[2225] MS (ESI) m/z: 247.1 $(M+H)^+$.

[2226] 실시예 15.

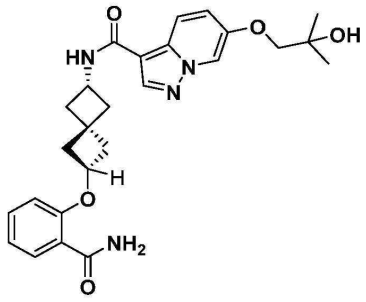
[2227] 실시예 15A (10 mg, 0.041 mmol) 및 중간체 4 (13 mg, 0.045 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.035 mL, 0.203 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (19.8 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 15 (11.7 mg, 56% 수율)를 수득하였다.

[2228] MS (ESI) m/z: 519.2 $(M+H)^+$.

[2229] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.71 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 1.45 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.05 (br dd, J=8.6, 2.1 Hz, 2H).

[2230] 분석용 HPLC RT = 1.520분 (방법 A) 및 1.529분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2231] 실시예 16. N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2232] 

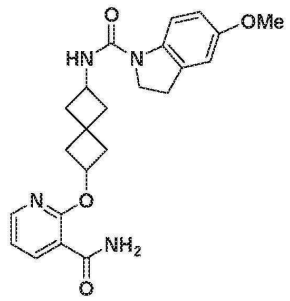
[2233] 실시예 16 (8.8 mg, 44%)을 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하고 실시예 15A와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2234] MS (ESI) m/z: 479.4 $(M+H)^+$.

[2235] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (br d, J=9.9 Hz, 2H), 8.32 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.06 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.43 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.01 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (br t, J=6.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.22 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 1.20 (s, 6H).

[2236] 분석용 HPLC RT = 1.310분 (방법 A) 및 1.320분 (방법 B), 순도 = 97%.

[2237] 실시예 17. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메톡시인돌린-1-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조

[2238] 

[2239] 실시예 17 (4.5 mg, 27%)을, 인돌린 대신에 5-메톡시인돌린을 사용하여 실시예 12와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2240] MS (ESI) m/z: 423.1 $(M+H)^+$.

[2241] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.62 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.05 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (d, J=5.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 3H).

[2242] 분석용 HPLC RT = 1.649분 (방법 A) 및 1.648분 (방법 B), 순도 = 94%.

[2243] 표 1 중 하기 실시예를 실시예 15의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 15a를 카르복실산과 커플링하였다. 실시예 15에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 15에 기재된 것 이외의 다양한 커플링 시약, 예컨대 EDCI, HATU, 또는 T3P를 사용할 수 있

었다.

[2244] 표 1

[2245]

[2246]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
18		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	503.3	A: 1.72 B: 1.43	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.34 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.85 (tt, *J*=11.3, 5.5 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 4H)
19		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	575.3	A: 1.83 B: 1.82	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 1.25 (s, 6H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
20		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	520.3	A: 1.39 B: 1.19	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.44 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 4.79 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.07 - 3.64 (m, 3H), 3.60 (br. s., 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (br. s., 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H)
21		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	504.2	A: 1.18 B: 1.13	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.44 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.81 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.68 (br. s., 4H)

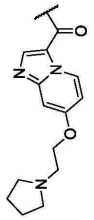
[2247]

실시 예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
22		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	471.1	A: 1.58 B: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=73.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.43 (t, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 4H)
23		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	496.3	A: 1.68 B: 1.61	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.44 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.78 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.73 (t, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.51 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.46 (dd, *J*=11.1, 7.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 4H)

[2248]

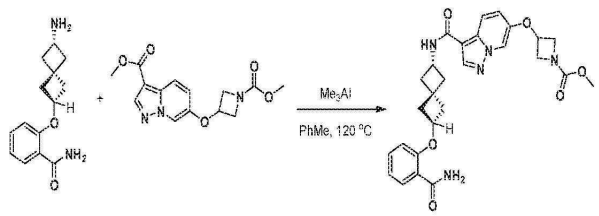
실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
24		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	457.3	A: 1.60 B: 1.64	(500MHz, DMSO-d_6) 8.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.12 (t, J=77.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.78 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 2.73 (dt, J=11.1, 5.6 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H)
25		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	496.0	A: 1.65 B: 1.42	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 2H), 7.44 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.50 (br. s., 1H), 4.78 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.60 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 4H)

[2249]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
26		*N*-(((*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	504.0	A: 1.34 B: 1.09	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.48 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.43 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.01 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.77 (br t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.16 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.35 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.90 (s, 4H), 1.75 (br s, 4H)

[2250]

[2251] 실시예 27. 메틸 3-((3-(((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조



[2252]

[2253] 실시예 15A (10 mg, 0.041 mmol)를 무수 PhMe (1 mL) 중에 현탁시킨 다음, 트리메틸알루미늄 (PhMe 중 2 M) (0.061 mL, 0.12 mmol)을 적가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후 (투명한 용액을 수득함), 메틸 6-((1-(메톡시카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (14.9 mg, 0.049 mmol)를 첨가하고,

반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA로 조심스럽게 켄칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 27 (2.1 mg, 10% 수율)을 수득하였다.

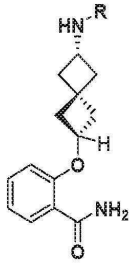
[2254] MS (ESI) m/z: 520.2 $(M+H)^+$.

[2255] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.77 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.72 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.35 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H).

[2256] 분석용 HPLC RT = 1.52분 (방법 A) 및 1.50분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2257] 표 2 중 하기 실시예를 실시예 27에 나타낸 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 15a를 트리메틸알루미늄을 사용하여 에스테르와 커플링하였다.

[2258] 표 2

[2259] 

[2260]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
28		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-[(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	539.2	A: 1.39 B: 1.40	(500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.15 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 5H), 2.20 - 2.09 (m, 3H)

실시 예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
29		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(모르폴린-4-일)이미다졸[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	476.2	A: 1.41 B: 1.27	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 2H), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.78 (quin, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 5H)

[2261]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
30		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3-메탄술포닐프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	566.9	A: 1.52 B: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) 8.50 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.46 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.01 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.15 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 5H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H)

[2262]

[2263]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
31		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(2-히드록시에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	491.0	A: 1.49 B: 1.50	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.78 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.06 (t, *J*=4.7 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 5H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.51 (d, *J*=3.4 Hz, 2H), 1.03 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 2H)

[2264]

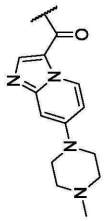
실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
32		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	542.9	A: 1.97 B: 1.99	(500MHz, DMSO-d_6) 8.51 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.49 (br d, J=9.8 Hz, 2H), 7.43 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.78 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81 (tt, J=11.3, 5.5 Hz, 2H), 2.72 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 1.40 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
33		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	503.2	A: 1.73 B: 1.73	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 4H)
34		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	471.2	A: 1.40 B: 1.15	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (br. s., 1H), 8.82 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.12 - 6.93 (m, 3H), 4.79 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (dd, *J*=11.2, 5.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 4H)

[2265]

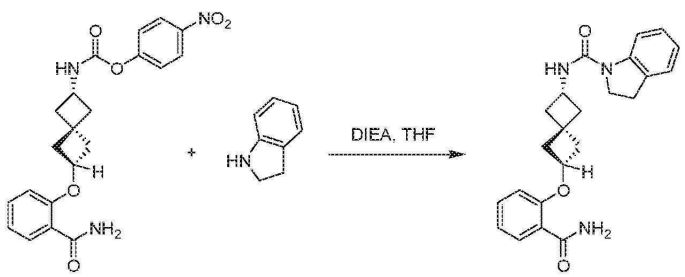
[2266]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
35		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-시클로프로필-6-[(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)옥시]피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	578.9	A: 1.60 B: 1.60	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.78 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.41 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 8H), 1.35 (d, *J*=3.8 Hz, 2H), 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.10 (d, *J*=6.6 Hz, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
36		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	489.3	A: 1.34 B: 1.08	(500MHz, DMSO-d_6) 9.29 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.84 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.79 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.43 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=51.0 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72 (br s, 1H), 2.54 (s, 8H), 2.37 (br s, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H)

[2267]

[2268] 실시예 37. N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)인돌린-1-카르복스아미드의 제조



[2269]

[2270] 무수 THF (0.5 mL) 중 인돌린 (0.011 mL, 0.10 mmol) 및 DIEA (0.021 mL, 0.12 mmol)의 용액에, 중간체 15의 용액 (16.8 mg, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 50℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예

36 (10 mg, 63%)을 수득하였다.

[2271] MS (ESI) m/z: 392.2 $(M+H)^+$.

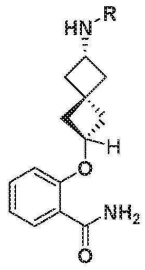
[2272] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (br. s., 2H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.87 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 4H).

[2273] 분석용 HPLC RT = 1.73분 (방법 A) 및 1.74분 (방법 B), 순도 = 99.5%.

[2274] 표 3 중 하기 실시예를 실시예 37의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 15를 염기의 존재 하에 아민과 커플링하였다. 실시예 15에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 TEA를 사용할 수 있었다.

[2275] 표 3

[2276]



실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
38		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-인돌-1-카르복스아미드	422.0	A: 1.69 B: 1.70	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54 (br. s., 2H), 7.43 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 4.76 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.06 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 5H)
39		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-5-메탄술포닐-2,3-디히드로-1*H*-인돌-1-카르복스아미드	469.9	A: 1.48 B: 1.48	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (br. s., 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.77 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.18 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 4H)

[2277]

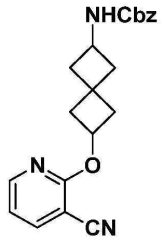
실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
40		2-[((*aR*)-6-{[(4-메톡시페닐)카르바모일]아미노}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]벤즈아미드	395.9	A: 1.52 B: 1.53	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 (br. s., 2H), 7.43 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.01 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.75 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.43 (br. s., 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J*=17.7, 11.1, 7.1 Hz, 2H), 1.94 (t, *J*=8.9 Hz, 2H)
41		*N*-[(*aR*)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일]-2,3-디히드로-1*H*-이소인돌-2-카르복스아미드	392.0	A: 1.58 B: 1.59	(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.76 (quin, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.68 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H)

[2278]

[2279] 실시예 42. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2280]

[2281] 실시예 42A. 벤질 (6-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



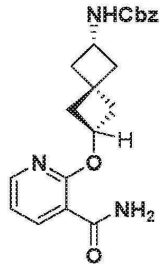
[2282]

[2283] 0℃에서 무수 THF (14 mL) 중 중간체 1 (0.48 g, 1.837 mmol)의 용액에 60% NaH (0.162 g, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 거의 규질해질 때까지 (~30분) 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 2-클로로니코티노니트릴 (0.5 g, 3.61 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, 증발시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 (6-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (0.52 g, 78% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2284] MS (ESI) m/z: 364.1 $(M+H)^+$;

[2285] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (dd, J=5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 6.95 (dd, J=7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (br. s., 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 3H), 2.27 (dt, J=11.8, 7.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H).

[2286] 실시예 42B. 벤질 ((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조

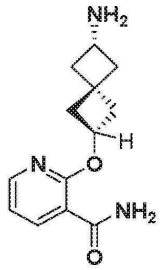


[2287]

[2288] DMSO (12 mL) 중 실시예 42A (0.52 g, 1.431 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.593 g, 4.29 mmol) 및 산화마그네슘 (0.288 g, 7.15 mmol)을 첨가하였다. 반응물에 30% 수성 과산화수소 (1.61 mL, 15.7 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (80 mL) 및 묽은 HCl (25 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ (2x25 mL) 및 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 라세미 생성물을 키랄 정제용 HPLC (기기: 베르게르 MGII 정제용 SFC (칼럼: 키랄팩 IC, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 35% MeOH / 65% CO_2; 유량 조건: 45 mL/분, 110 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm; 분사 상세: 메탄올 중 12 mg/mL 중 0.5 mL)에 적용하고, 제2 피크를 수집하여 실시예 42B (229 mg, 42%수율)를 수득하였다.

[2289] MS (ESI) m/z: 382.1 $(M+H)^+$.

[2290] 실시예 42C. 2-(((aR)-6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[2291]

[2292] MeOH/EtOH 중 실시예 42B (229 mg, 0.601 mmol) 및 90 mg (50% 물) Pd/C를 50 psi에서 수소화하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 실시예 42C (146 mg, 98% 수율)를 수득하였다.

[2293] MS (ESI) m/z: 248.1 $(M+H)^+$.

[2294] 실시예 42.

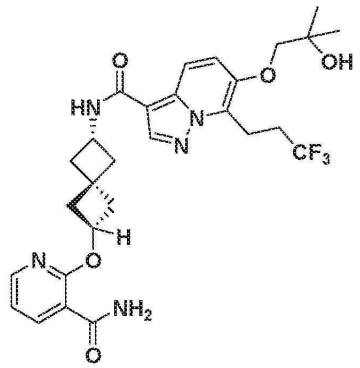
[2295] DMF (0.5 mL) 중 7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (17 mg, 0.059 mmol) 및 HATU (22.3 mg, 0.059 mmol)에 DIEA (39 μl, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 실시예 42C (11.1 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 반응물을 MeOH 및 TFA로 켄칭하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 42 (14 mg, 48% 수율)를 수득하였다.

[2296] MS (ESI) m/z: 392.2 $(M+H)^+$.

[2297] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.46 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 4.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.11 - 1.00 (m, 2H);

[2298] 분석용 HPLC RT = 1.59분 (방법 A) 및 1.58분 (방법 B), 순도 = 97.5%.

[2299] 실시예 43. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염의 제조



[2300]

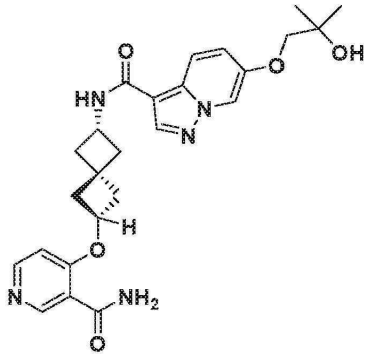
[2301] 실시예 43 (5.2 mg, 95%)을, Bop를 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 17을 사용하여, 실시예 42와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2302] MS (ESI) m/z: 576.0 $(M+H)^+$.

[2303] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.57 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H), 1.24 (s, 6H).

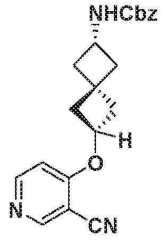
[2304] 분석용 HPLC RT = 1.83분 (방법 A) 및 1.84분 (방법 B), 순도 = 95.5%.

[2305] 실시예 44. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트의 제조



[2306]

[2307] 실시예 44A. 벤질 ((aR)-6-((3-시아노피리딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조

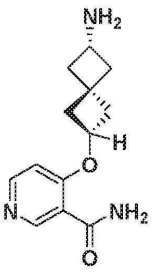


[2308]

[2309] 중간체 35 (0.10 g, 0.383 mmol)를 무수 THF (3.99 mL) 중에 용해시키고, NaH (미네랄 오일 중 60wt%) (0.034 g, 0.842 mmol)를 0℃에서 1 부분으로 첨가하였다. 30분 후, 4-클로로니코티노니트릴 (0.133 g, 0.957 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 (16 h) 실온에 도달되게 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (2x10 mL), 염수 (1x20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 실시예 44A (138 mg, 99%)를 수득하였다.

[2310] MS (ESI) m/z: 364.1 $(M+H)^+$.

[2311] 실시예 44B. 4-((aR)-6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[2312]

[2313] 실시예 44A (138 mg, 0.38 mmol)를 DMSO (3.5 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (157 mg, 1.14 mmol) 및 MgO (77 mg, 1.899 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 과산화수소 (35wt%. 수성) (366 μl, 4.18 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 HCl (1 M, 수성, 10 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. CBz 기를 MeOH/THF (4 mL/4mL)에 용해시킴으로써 제거하고, TEA (265 μl, 1.899 mmol)로 처리한 다음, Pd-C (10%) (40.4 mg, 0.038 mmol)로 처리하고, 수소 분위기 (55 psi)에 2시간 동안 적용하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 44B (59 mg, 62.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2314] MS (ESI) m/z: 248.1 $(M+H)^+$.

[2315] 실시예 44

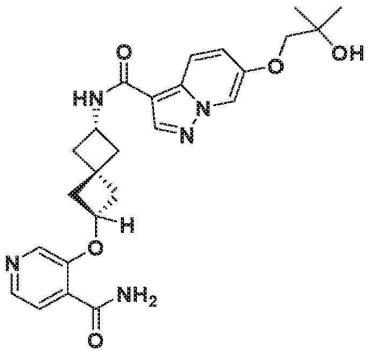
[2316] DMF (1.0 mL) 중 실시예 44B (0.015 g, 0.061 mmol) 및 중간체 2 (0.020 g, 0.079 mmol)의 용액을 DIEA (0.053 mL, 0.303 mmol)에 이어서 BOP (0.030 g, 0.067 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL) 로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 44 (14.6 mg, 36.9% 수율)를 수득하였다.

[2317] MS (ESI) m/z: 480.0 $(M+H)^+$.

[2318] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (br s, 2H), 8.28 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.01 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 5H), 1.21 (s, 6H).

[2319] 분석용 HPLC RT = 1.061분 (방법 A) 및 0.891분 (방법 B), 순도 = 95%.

[2320] 실시예 45. N-((aR)-6-((4-카르바모일피리딘-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트의 제조

[2321] 

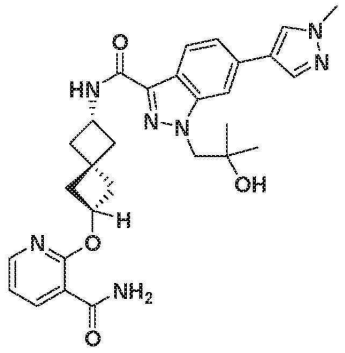
[2322] N-((aR)-6-((4-카르바모일피리딘-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (5.8 mg, 28%)를 4-클로로니코티노니트릴 대신에 3-클로로이소니코티노니트릴을 사용하여 실시예 44와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2323] MS (ESI) m/z: 480.1 $(M+H)^+$.

[2324] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 8.29 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 5H), 1.21 (s, 6H).

[2325] 분석용 HPLC RT = 1.106분 (방법 A) 및 0.948분 (방법 B), 순도 = 92%.

[2326] 실시예 46. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트의 제조



[2327]

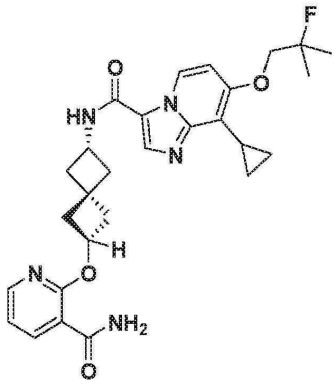
[2328] 실시예 81 (0.018 g, 0.027 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.011 g, 0.055 mmol), 및 H_2O (0.169 mL) 중에 용해시킨 Na_2CO_3의 용액 (0.015 g, 0.137 mmol)의 용액을 디옥산 (0.846 mL)에 첨가하였다. 질소로 5분 동안 퍼징한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (3.17 mg, 2.74 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (7.9 mg, 43.8%)을 수득하였다.

[2329] MS (ESI) m/z: 544.0 $(M+H)^+$.

[2330] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=16.2 Hz, 2H), 7.70 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (dd, J=10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 5H), 1.18 (s, 6H).

[2331] 분석용 HPLC RT = 1.480분 (방법 A) 및 1.454분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2332] 실시예 47. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필-7-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트의 제조



[2333]

[2334] 실시예 65 (0.014 g, 0.027 mmol)를 무수 DCM (5 mL) 중에 현탁시키고, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. DAST (0.018 mL, 0.135 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 14시간에 걸쳐 도달되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (6.3 mg, 36.8%)를 수득하였다.

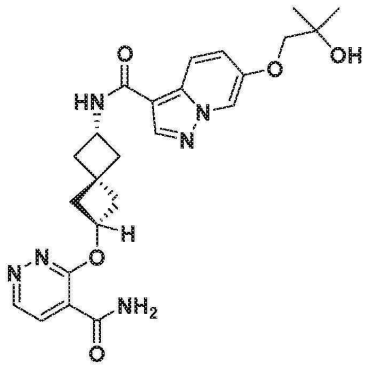
[2335] MS (ESI) m/z: 522.0 $(M+H)^+$.

[2336] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 2.07 (d, J=9.2 Hz,

1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 1.04 (d, J=7.6 Hz, 2H).

[2337] 분석용 HPLC RT = 1.830분 (방법 A) 및 1.436분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2338] 실시예 48. N-((aR)-6-((4-카르바모일피리다진-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오르아세테이트의 제조



[2339]

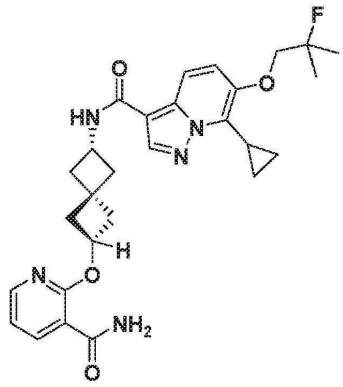
[2340] N-((aR)-6-((4-카르바모일피리다진-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드 (4.0 mg, 16.2%)를 4-클로로이소니코티노니트릴 대신에 3-클로로피리다진-4-카르보니트릴을 사용하여 실시예 64와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2341] MS (ESI) m/z: 503.3 $(M+H)^+$.

[2342] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.42 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 8.30 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.76 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 5.33 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.37 - 2.15 (m, 6H), 1.21 (s, 6H).

[2343] 분석용 HPLC RT = 1.301분 (방법 A) 및 1.308분 (방법 B), 순도 = 97.1%.

[2344] 실시예 49. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-플루오로-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2345]

[2346] 실시예 42 (0.010 g, 0.016 mmol)를 무수 DCM (5 mL) 중에 현탁시키고, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. DAST (10.43 μl, 0.079 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 14시간에 걸쳐 도달되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (3.4 mg, 32.5%)을 수득하였다.

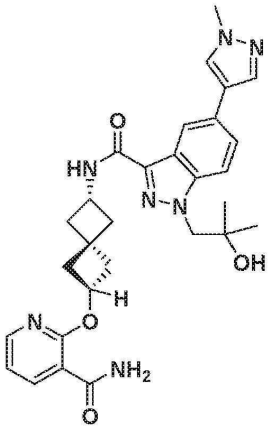
[2347] MS (ESI) m/z: 522.2 $(M+H)^+$.

[2348] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 2H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04 (d,

J=9.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.46 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.43 - 1.40 (m, 5H), 1.09 - 1.05 (m, 2H).

[2349] 분석용 HPLC RT = 1.842분 (방법 A) 및 1.837분 (방법 B), 순도 = 96%.

[2350] 실시예 50. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조

[2351] 

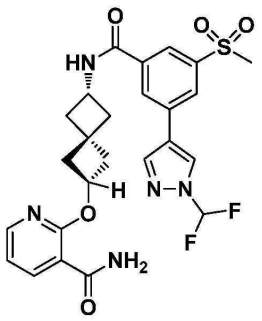
[2352] 실시예 93 (17.7 mg, 0.033 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.014 g, 0.065 mmol), 및 H_2O (0.201 mL) 중에 용해시킨 Na_2CO_3의 용액 (0.017 g, 0.163 mmol)의 용액을 디옥산 (1.007 mL)에 첨가하였다. 질소로 5분 동안 퍼징한 후, 팔라듐테트라키스 (3.77 mg, 3.26 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사한 다음, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (9.7 mg, 43.8%)을 수득하였다.

[2353] MS (ESI) m/z: 544.3 $(M+H)^+$.

[2354] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.23 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 5H), 1.18 - 1.12 (m, 6H).

[2355] 분석용 HPLC RT = 1.409분 (방법 A) 및 1.458분 (방법 B), 순도 = 96%.

[2356] 실시예 51. 2-((aR)-6-(3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조

[2357] 

[2358] H_2O (0.149 mL) 중 실시예 119 (0.015 g, 0.024 mmol), 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (7.06 mg, 0.029 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.013 g, 0.120 mmol)를 디옥산 (0.744 mL)에 첨가하고, N_2의 스트림으로 탈기하였다. 질소로 5분 동안 퍼징한 후, 팔라듐테트라키스(2.78 mg, 2.410 μmo

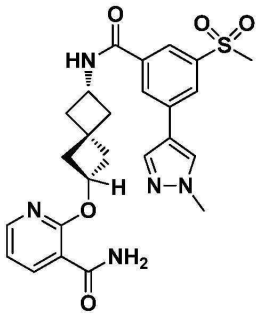
l)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사한 다음, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (13 mg, 82%)을 수득하였다.

[2359] MS (ESI) m/z: 546.2 $(M+H)^+$.

[2360] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 - 8.89 (m, 2H), 8.46 - 8.39 (m, 2H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.0, 5.2 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 2.68 (dt, J=11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 4H).

[2361] 분석용 HPLC RT = 1.489분 (방법 A) 및 1.489분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2362] 실시예 52. 2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2363]

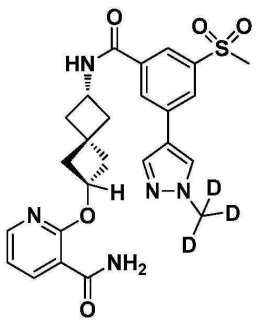
[2364] 2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트 (12.9 mg, 85%)를, 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 51과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2365] MS (ESI) m/z: 510.1 $(M+H)^+$.

[2366] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 4H).

[2367] 분석용 HPLC RT = 1.248분 (방법 A) 및 1.343분 (방법 B), 순도 = 99%.

[2368] 실시예 53. 2-{[(4s)-6-{3-메탄술포닐-5-[1-($^2H_3$)메틸-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2369]

[2370] 2-{[(4s)-6-{3-메탄술포닐-5-[1-($^2H_3$)메틸-1H-피라졸-4-일]벤즈아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카

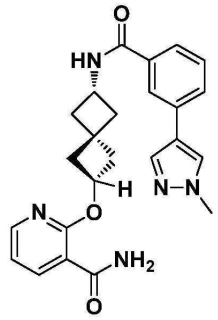
르복스아미드, 트리플루오로아세테이트 (14.6 mg, 97%)를, 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-($^{2}H_3$)메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 51과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2371] MS (ESI) m/z: 513.2 $(M+H)^+$.

[2372] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 3H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 4H).

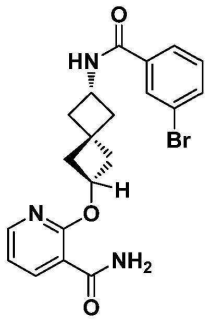
[2373] 분석용 HPLC RT = 1.334분 (방법 A) 및 1.330분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2374] 실시예 54. 2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2375]

[2376] 실시예 54A. 2-((aR)-6-(3-브로모벤즈아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[2377]

[2378] DMF (1.0 mL) 중 실시예 42C (0.09 g, 0.364 mmol) 및 3-브로모벤조산 (0.088 g, 0.437 mmol)의 용액을 DIEA (0.318 mL, 1.82 mmol)에 이어서 BOP (0.177 g, 0.400 mmol)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 조 물질을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((aR)-6-(3-브로모벤즈아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA (0.057 g, 28.9% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2379] MS (ESI) m/z: 430.0 $(M+H)^+$.

[2380] 실시예 54.

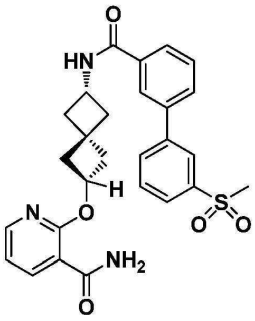
[2381] H_2O (0.170 mL) 중 2-((aR)-6-(3-브로모벤즈아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA (0.015 g, 0.028 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.011 g, 0.055 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.138 mL, 0.138 mmol)을 디옥산 (0.851 mL)에 첨가하고, N_2 스트림으로 탈기하였다. 질소로 5분 동안 퍼징한 후, 팔라듐테트라키스(3.18 mg, 2.76 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사한 다음, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (8 mg, 50.6%)을 수득하였다.

[2382] MS (ESI) m/z: 432.2 $(M+H)^+$.

[2383] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.36 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.50 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.82 (dt, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 4H).

[2384] 분석용 HPLC RT = 4.70분 (방법 C) 및 6.74분 (방법 D), 순도 = 95%.

[2385] 실시예 55. 2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조

[2386] 

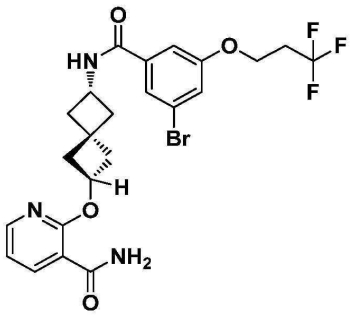
[2387] 2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트 (8.1 mg, 45.1%)를, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 3-(메틸술포닐)페닐보론산을 사용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2388] MS (ESI) m/z: 506.2 $(M+H)^+$.

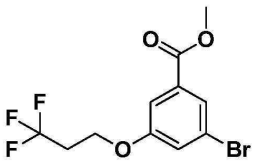
[2389] ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (td, J=4.6, 1.9 Hz, 2H), 8.18 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.83 (dt, J=11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 4H).

[2390] 분석용 HPLC RT = 4.60분 (방법 C) 및 6.71분 (방법 D), 순도 = 95%.

[2391] 실시예 56. 2-((aR)-6-(3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조

[2392] 

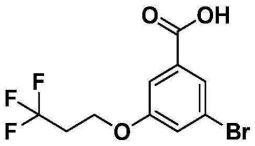
[2393] 실시예 56A. 메틸 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-벤조에이트의 제조

[2394] 

[2395] 메틸 3-브로모-5-히드록시벤조에이트 (0.30 g, 1.298 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (0.239 mL, 2.60 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.983 g, 3.90 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 무수 톨루엔 (12.98 mL) 및 트리-N-부틸포스핀 (0.973 mL, 3.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140℃에서 20분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤조에이트 (0.27 g, 64.4%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2396] MS (ESI) m/z: 328 $(M+H)^+$.

[2397] 실시예 56B. 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤조산의 제조

[2398] 

[2399] 메틸 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤조에이트 (0.2735 g, 0.836 mmol)를 MeOH (4.0 mL)/THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, 1.0M LiOH (2.508 mL, 2.508 mmol)로 처리하고, 100℃에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1.0N HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 여과하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤조산 (0.156 g, 0.498 mmol, 59.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2400] MS (ESI) m/z: 312.9 $(M+H)^+$.

[2401] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.66 (qt, J=10.4, 6.5 Hz, 2H).

[2402] 실시예 56.

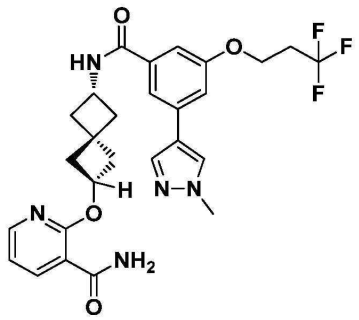
[2403] DMF (1.0 mL) 중 실시예 42C (0.10 g, 0.404 mmol) 및 3-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤조산 (0.127 g, 0.404 mmol)의 용액을 DIEA (0.353 mL, 2.022 mmol)에 이어서 BOP (0.197 g, 0.445 mmol)로 처리하였다. 2시간 후, 조 물질을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.147 g, 52.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2404] MS (ESI) m/z: 544.1 $(M+H)^+$.

[2405] ^{1}H NMR (500MHz, 메탄올-d_4) d 8.35 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.35 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.34 (dd, J=11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 3H).

[2406] 분석용 HPLC RT = 9.45분 (방법 C) 및 10.43분 (방법 D), 순도 = 97.3%.

[2407] 실시예 57. 2-((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2408]

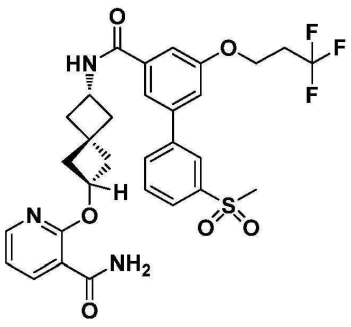
[2409] H_2O (0.141 mL) 중 실시예 57 (0.015 g, 0.023 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (9.51 mg, 0.046 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.114 mL, 0.114 mmol)을 디옥산 (0.705 mL)에 첨가하고, N_2의 스트림으로 탈기하였다. 5분 동안 퍼징한 후, 팔라듐 테트라키스(2.64 mg, 2.285 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 30분 동안 조사한 다음, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (9.6 mg, 63.9%)을 수득하였다.

[2410] MS (ESI) m/z: 544.2 $(M+H)^+$.

[2411] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.28 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.34 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 4H).

[2412] 분석용 HPLC RT = 1.661분 (방법 A) 및 1.613분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2413] 실시예 58. 2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2414]

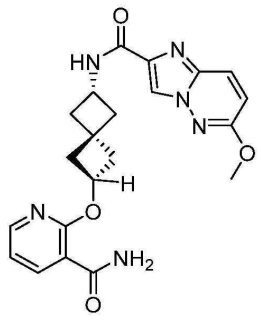
[2415] 2-((aR)-6-(3'-(메틸술포닐)-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트 (13.3 mg, 78%)를, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 3-(메틸술포닐)페닐보론산을 사용하여 실시예 57과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2416] MS (ESI) m/z: 618.1 $(M+H)^+$.

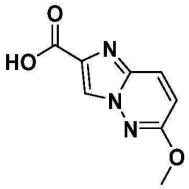
[2417] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.15 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.44 (br d, J=5.7 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 4H).

[2418] 분석용 HPLC RT = 1.814분 (방법 A) 및 1.763분 (방법 B), 순도 = 98%.

[2419] 실시예 59. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA의 제조

[2420] 

[2421] 중간체 59A. 6-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산의 제조.

[2422] 

[2423] MeOH (4 mL)/H_2O (4 mL) 중 에틸 6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (0.298 g, 1.321 mmol) 및 LiOH.H_2O (2.64 mL, 2.64 mmol)를 합하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 15분 동안 가열하였다. 용매를 감소시키고, 나머지를 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 생성된 황갈색 고체를 여과에 의해 수집하여 6-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 (0.195 g, 1.01 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

[2424] LCMS(ESI) m/z: 194.0 $[M+H]^+$

[2425] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 - 12.50 (m, 1H), 8.54 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=9.7, 0.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[2426] 실시예 59.

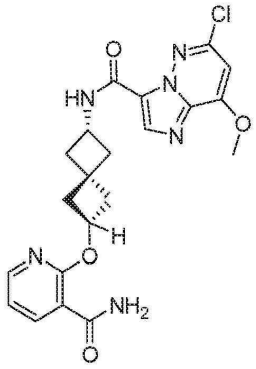
[2427] 실시예 42C (12 mg, 0.049 mmol)와 중간체 59A (9.37 mg, 0.049 mmol), BOP (21.46 mg, 0.049 mmol), DMF (0.25 mL) 및 DIEA (0.042 mL, 0.243 mmol)를 합하였다. 30분 후, 반응이 완료되었음을 LCMS에 의해 확인하고, 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 59 (7.9 mg, 0.014 mmol, 29.0% 수율)를 수득하였다.

[2428] LCMS(ESI) m/z 423.2 $(M+H)^+$.

[2429] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.16 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H).

[2430] 분석용 HPLC: RT = 1.31분 (방법 A) 및 RT = 1.28분 (방법 B), 순도 95.5%.

[2431] 실시예 60. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-3-카르복스아미드, TFA의 제조.



[2432]

[2433] 실시예 60A. 에틸 6,8-디클로로이미다조[1,2-b]피리다진-3-카르복실레이트.

[2434] THF (5 mL)/MeOH (3 mL)/물 (2 mL) 중 에틸 6,8-디클로로이미다조[1,2-b]피리다진-3-카르복실레이트 (0.336 g, 1.292 mmol)에 $LiOH.H_2O$ (0.163 g, 3.88 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 용매를 농축시키고, 수성 층을 Et_2O로 세척하고, 1 N HCl로 산성화시키고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켜 331A (0.155 g, 0.681 mmol, 52.7% 수율)를 백색 고체를 수득하였다.

[2435] LCMS(ESI) m/z 457.0 $(M+H)^+$.

[2436] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.24 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H).

[2437] 실시예 60

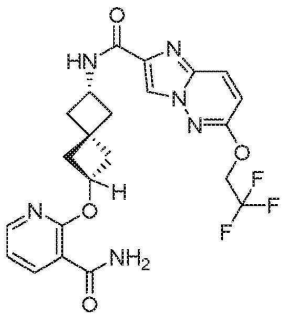
[2438] 실시예 42C (19.0 mg, 0.077 mmol)와 중간체 60A (17.4 mg, 0.077 mmol), BOP (34.0 mg, 0.077 mmol), DMF (0.25 mL) 및 DIEA (0.067 mL, 0.384 mmol)를 합하였다. 30분 후, 반응이 완료되었음을 LCMS에 의해 확인하고, 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 60 (26.9 mg, 0.047 mmol, 61.3% 수율)을 수득하였다.

[2439] LCMS(ESI) m/z 457.0 $(M+H)^+$.

[2440] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.20 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.35 (sxt, J=7.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H).

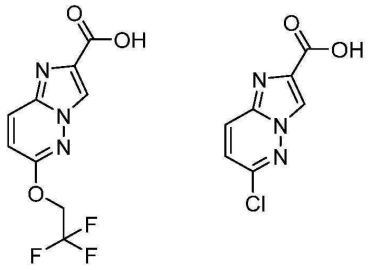
[2441] 분석용 HPLC: RT = 1.31분 (방법 A) 및 RT = 1.29분 (방법 B), 순도 100%.

[2442] 실시예 61. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA의 제조



[2443]

[2444] 중간체 61A. 6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 및 6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산의 제조.



[2445]

[2446] 에틸 6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (0.206 g, 0.913 mmol)에 2,2,2-트리플루오로에탄올 (2 mL, 27.8 mmol)/ H_2O (7 mL) 중 LiOH.H_2O (1.826 mL, 1.826 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃로 15분 동안 가열하였다. 반응에 의해 목적 에테르 생성물을 수득하고, 출발 물질을 가수분해하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1H HCl로 산성화시키고, 고체를 여과하여 2종의 생성물의 0.2g 갈색 고체 혼합물을 수집하였다.

[2447] LCMS(ESI) m/z 198.0-199.9 및 262.0 $(M+H)^+$.

[2448] 혼합물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2449] 실시예 61

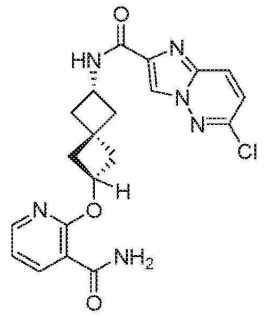
[2450] 실시예 42C (13 mg, 0.053 mmol)을 6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 및 6-(-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 (13.73 mg, 0.053 mmol), BOP (23.25 mg, 0.053 mmol), DMF (0.25 mL) 및 DIEA (0.046 mL, 0.263 mmol)의 혼합물과 합하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 TFA를 사용하여 산성화시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 2종의 생성물을 수득하였으며, 1개는 실시예 61 (8.3 mg, 0.014 mmol, 26.1% 수율)이었다.

[2451] LCMS(ESI) m/z 491.2 $(M+H)^+$.

[2452] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.16 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 5.05 (q, J=8.9 Hz, 2H), 4.38 (sxt, J=8.3 Hz, 1H), 2.66 (dt, J=11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.47 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.41 (br dd, J=10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 3H), 2.19 (br dd, J=11.7, 7.5 Hz, 1H).

[2453] 분석용 HPLC: RT = 1.56분 (방법 A) 및 RT = 1.56분 (방법 B), 순도 100%.

[2454] 실시예 62. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복스아미드, TFA의 제조



[2455]

[2456] 실시예 62 (9 mg, 0.016 mmol, 30.1% 수율)를 정제 동안 실시예 61의 반응 혼합물로부터 분리하였다.

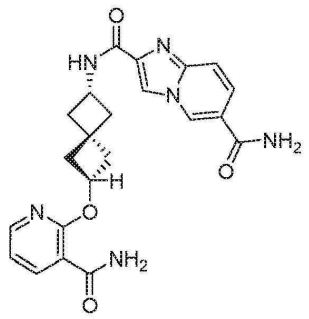
[2457] LCMS(ESI) m/z 426.9 $(M+H)^+$.

[2458] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.23 (d,

J=9.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 4.40 (dq, J=16.3, 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.35 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 2.19 (br dd, J=11.9, 7.6 Hz, 1H).

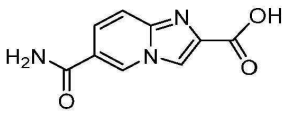
[2459] 분석용 HPLC: RT = 1.26분 (방법 A) 및 RT = 1.27분 (방법 B), 순도 95%.

[2460] 실시예 63. N^2-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2,6-디카르복스아미드, TFA의 제조.



[2461]

[2462] 실시예 63A. 6-카르바모일이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산의 제조.



[2463]

[2464] 2 mL THF 및 1 mL MeOH 중 에틸 6-시아노이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.465 mmol)에 LiOH (1M, 929 μl, 0.929 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 120℃에서 20분 동안 가열하였다. 가열을 12분에서 중단하지만, LCMS는 반응 완료를 나타내었다. 용매를 농축시키고, 1N HCl을 첨가하고, 생성된 황갈색 고체를 여과하여 6-카르바모일이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (53 mg, 0.258 mmol, 55.6% 수율)을 수득하였다.

[2465] LCMS(ESI) m/z 206.0 $(M+H)^+$.

[2466] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 - 12.70 (m, 1H), 8.65 - 8.41 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.78 (dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.7 Hz, 2H), 7.60 (br s, 1H).

[2467] 실시예 63

[2468] 이어서, 실시예 42C (12 mg, 0.049 mmol)를 DMF (0.25 mL) 중 6-카르바모일이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (9.96 mg, 0.049 mmol), BOP (21.4 mg, 0.049 mmol)와 합하고, DIEA (0.042 mL, 0.243 mmol)를 이어서 첨가하였다. 3시간 후, 반응이 완료되었음을 LCMS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 TFA로 켄칭하고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하였다. N^2-(6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2,6-디카르복스아미드, TFA (2.4 mg, 4.38 μmol, 9.02% 수율)를 수집하였다.

[2469] LCMS(ESI) m/z 435.3 $(M+H)^+$.

[2470] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.18 (br dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.60 (br s, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.42 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 4H).

[2471] 분석용 HPLC: RT = 1.13분 (방법 A) 및 RT = 1.08분 (방법 B), 순도 100%.

[2472] 표 4 중 하기 실시예를 실시예 42의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 카르복실산과 커플링하였다. 카르복실산은 상업적으로 입수가능하거나 또는 이전에 기재된 바와 같이

합성하였다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 커플링 시약, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 EDCI, BOP, 또는 T3P를 사용할 수 있었다.

[2473] 표 4

[2474]

[2475]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
64		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로-[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	480.0	C: 5.48 D: 6.77	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.43 (m, 2H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.18 (dd, *J*=7.4, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.28 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.26 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 6H), 1.23 (s, 6H)
65		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필-7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	520.2	C: 4.25 D: 6.69	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 7.46 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.89 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 5H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 0.93 - 0.86 (m, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
66		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)-1-메틸-3a,7a-디히드로-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	406.2	A: 1.487 B: 1.529	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.71 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.42 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 6H)
67		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3a,7a-디히드로-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	481.1	C: 7.01 D: 8.26	^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (dd, *J*=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.84 (dt, *J*=11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 4H), 1.27 (s, 6H)

[2476]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
68		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	406.2	A: 1.33 B: 1.23	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.88 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.45 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 5H)
69		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	577.2	A: 1.311 B: 1.297	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.17 - 8.14 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.35 (br d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 4H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)

[2477]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
70		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1*H*-인돌-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	405.3	A: 1.716 B: 1.720	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.17 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.63 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (dt, *J*=11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H)
71		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	392.1	A: 1.047 B: 0.821	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.18 (d, *J*=14.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.48 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.67 (dd, *J*=10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H)

[2478]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
72		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일퀴리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)퀴놀린-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	403.2	A: 1.335 B: 1.100	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.99 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.09 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.87 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 2.69 (dt, *J*=11.3, 5.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 4H)
73		2-((*aR*)-6-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]-헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	418	A: 1.470 B: 1.471	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H)

[2479]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
74		2-((*aR*)-6-(4-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	418.2	A: 1.388 B: 1.350	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.65 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 4H)
75		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]-헵탄-2-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	392.1	A: 1.188 B: 0.890	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.44 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.03 (m, 4H), 5.22 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.42 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 4H)
76		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-시아노이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	417.2	A: 1.220 B: 1.187	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.37 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.41 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 4H)

[2480]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
77		2-((*aR*)-6-(3-(*tert*-부틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	412.0	A: 1.705 B: 1.696	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.29 - 7.04 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.21 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (dd, *J*=10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 9H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 4H)
78		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	494.3	A: 1.529 B: 1.514	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=18.3, 7.6 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.62 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.92 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.43 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 4H), 2.20 (dd, *J*=11.6, 7.6 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.3 Hz, 2H)

[2481]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
79		2-((*aR*)-6-(3-메톡시-4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	462.0	A: 1.380 B: 1.161	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (br. s., 2H), 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (dd, *J*=10.6, 4.8 Hz, 1H), 2.35 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 7H).
80		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	479.0	A: 1.097 B: 1.078	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.33 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.21 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.47 (br. s., 6H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 4H).

[2482]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
81		6-브로모-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	542.0	A: 1.796 B: 1.714	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.0, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.66 (dt, *J*=10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 5H), 1.13 (s, 6H)
82		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	504.2	C: 8.87 D: 7.48	^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.4, 4.7 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.83 (qt, *J*=11.3, 5.8 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H)

[2483]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
83		2-((*aR*)-6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	370.0	A: 1.201 B: 1.176	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 6.61 (s, 1H), 5.22 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 7H).
84		2-((*aR*)-6-(5-(시클로프로필메톡시)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복스아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	426.0	A: 1.599 B: 1.616	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.93 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (dt, *J*=10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J*=11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 5H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 0.57 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 0.34 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H)
85		2-((*aR*)-6-(3-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	396.0	A: 1.460 B: 1.338	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 6.52 (s, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.62 - 0.54 (m, 2H)

[2484]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
86		2-((*aR*)-6-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	422.1	A: 1.662 B: 1.663	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.34 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 4H)
87		2-((*aR*)-6-(1-메틸-5-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1*H*-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	486.1	A: 1.569 B: 1.511	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.74 (br t, *J*=13.3 Hz, 2H), 4.30 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 6H)

[2485]

[2486]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
88		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-(피리딘-2-일)티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	449.9	A: 1.583 B: 1.568	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.98 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 2.65 (dt, *J*=11.2, 5.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 4H)
89		2-((*aR*)-6-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	432.2	A: 1.702 B: 1.705	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66 (dd, *J*=11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
90		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	462.1	A: 1.494 B: 1.443	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (br d, *J*=3.8 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (br t, *J*=12.1 Hz, 4H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 2.61 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.45 (br dd, *J*=11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 5H)
91		2-((*aR* 6-(1-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1*H*-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	468.0	A: 1.649 B: 1.639	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 - 8.22 (m, 2H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J*=14.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.17 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 5H)

[2487]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
92		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	478.0	A: 1.460 B: 1.284	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (br t, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.19 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.59 (br t, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.45 (br dd, *J*=11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 6H)
93		5-브로모-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	542.0	A: 1.730 B: 1.726	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 3H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 4H), 2.20 (br dd, *J*=11.4, 7.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H)

[2488]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
94		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	464.2	A: 1.256 B: 1.156	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.44 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.22 - 7.01 (m, 4H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.66 (br dd, *J*=11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.46 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 5H), 1.06 (s, 6H)
95		2-((*aR*)-6-(5-(2,2-디플루오로에톡시)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복스아미도)스피로-[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	436.0	A: 1.359 B: 1.329	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.24 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 8.14 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.46 - 6.20 (m, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.42 (br t, *J*=14.9 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.72 (br s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 5H)

[2489]

[2490]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
96		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-페닐티아졸-5-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	449.2	A: 1.714 B: 1.706	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.52 (br s, 3H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 4H)
97		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	482.2	A: 1.609 B: 1.601	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.23 - 7.02 (m, 3H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.43 (br dd, *J*=11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 5H), 1.16 - 1.12 (m, 6H).

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
98		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	548.2	A: 1.866 B: 1.859	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.22 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 5H), 1.13 (s, 6H)
99		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	518.1	A: 1.809 B: 1.804	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.64 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.38 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 4H)

[2491]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
100		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	443.9	A: 1.428 B: 1.424	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=16.2 Hz, 2H), 7.24 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.65 (dt, *J*=11.3, 6.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 4H)
101		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	560.0	A: 1.415 B: 1.415	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.34 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.38 (q, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.35 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.24 (s, 6H)

[2492]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
102		*N*-(((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	464.2	A: 1.518 B: 1.520	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.40 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 5H), 1.13 (s, 6H)
103		*N*-(((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	459.9	A: 1.948 B: 1.916	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.33 - 8.05 (m, 4H), 7.79 - 7.62 (m, 3H), 7.37 - 7.05 (m, 3H), 5.21 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.66 (br dd, *J*=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.46 (br dd, *J*=13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 5H)

[2493]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
104		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	476.2	A: 1.411 B: 1.393	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.86 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.1, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (br t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 2.66 (br dd, *J*=10.9, 6.0 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 4H)
105		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	506.1	A: 1.905 B: 1.919	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.70 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 5H)

[2494]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
106		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	522.1	A: 1.595 B: 1.558	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 5H)
107		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	544.1	C: 8.65 D: 9.70	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 2H), 8.18 (dd, *J*=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.52 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.29 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.84 (tt, *J*=11.4, 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.12 (m, 6H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H)

[2495]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
108		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	530.1	C: 8.77 D: 7.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.04 (m, 4H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.38 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 5H), 1.24 (s, 6H)
109		2-((*aR*)-6-(3-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	430.1	A: 1.280 B: 1.276	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.30 - 2.17 (m, 4H)

[2496]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
110		4-(*tert*-부틸)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피롤린아미드, *비스*-트리플루오로아세테이트	409.4	A: 1.870 B: 1.719	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 2.66 (dt, *J*=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.42 (br. s., 1H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)
111		1-(디플루오로메틸)-6-[1-($^2H_3$)메틸-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-[(4*s*)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	525.4	A: 1.573 B: 1.520	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.33 - 8.09 (m, 5H), 8.02 (d, *J*=13.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.42 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 5H)

[2497]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
112		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	558.0	A: 1.783 B: 1.805	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.94 (m, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 5H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (quin, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 5H)
113		2-((*aR*)-6-(3-(*tert*-부틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	462.1	A: 1.937 B: 1.931	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.36 - 6.14 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.86 (br t, *J*=14.0 Hz, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.23 (s, 9H)

[2498]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
114		2-((*aR*)-6-(3-(*tert*-부틸)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	494.4	A: 2.007 B: 1.985	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.15 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.65 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.30 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.92 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 5H), 1.23 (s, 9H)
115		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	600.1	A: 2.051 B: 2.045	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.66 (br s, 2H), 7.58 (br d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 2.78 (dt, *J*=10.9, 5.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H)

[2499]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
116		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((*E*)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	484.1	A: 2.433 B: 2.426	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.86 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.42 (br d, *J*=15.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 5.21 (br t, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 2.65 (br dd, *J*=10.9, 5.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 4H)
117		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	599.9	A: 1.987 B: 2.016	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (br s, 1H), 8.26 (br d, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.88 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.29 (br t, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.99 (br d, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 5H)

[2500]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
118		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	488.2	A: 1.664 B: 1.663	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.22 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.66 (br dd, *J*=10.7, 6.1 Hz, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H)
119		2-((*aR*)-6-(3-브로모-5-(메틸술포닐)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	510.2	A: 1.453 B: 1.409	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.34 (br s, 2H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.35 (dq, *J*=15.7, 7.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 4H)

[2501]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
120		6-(2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	502.2	C: 3.74 D: 5.85	^{1}H NMR (500MHz, 메탄올-d$_4$) δ 9.11 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 2H), 8.29 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 3H), 2.81 (dt, *J*=11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=11.6, 7.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 3H)
121		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	510.1	A: 1.301 B: 1.253	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 8.16 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.66 (dt, *J*=11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H)

[2502]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
122		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,4-트리플루오로부톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	518.4	A: 1.742 B: 1.684	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 2H), 8.33 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.08 (br t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 1.99 - 1.92 (m, 2H)
123		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	508.2	A: 1.557 B: 1.565	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.33 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 5.19 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.33 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.04 (br t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.64 (dt, *J*=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 1.92 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.18 - 1.13 (m, 6H)

[2503]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
124		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	533.3	A: 1.216 B: 1.223	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 - 8.32 (m, 3H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 2.64 (dt, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 6H), 1.95 - 1.86 (m, 4H)
125		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(트리플루오로메톡시)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	520.2	C: 9.01 D: 7.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (dd, *J*=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.28 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 5H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 5H).

[2504]

[2505]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
126		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((2-((*S*)-2-옥소옥사졸리딘-4-일)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	521.2	C: 6.81 D: 5.26	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.42 (m, 2H), 8.26 (dd, *J*=5.0, 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.7 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 5H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H)
127		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	552.3	A: 1.395 B: 1.395	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 (dq, *J*=16.3, 8.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)

[2506]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
128		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-(4-메틸티아졸-5-일)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	533.0	A: 1.426 B: 1.198	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.20 (br t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.64 (dt, *J*=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 8H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
129		2-(((*aR*)-6-(1-(피리딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	487.2	A: 1.38 B: 1.41	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.57 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 3H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.11 (d, J=10.4 Hz, 2H)
130		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(피리딘-2-일)티아졸-4-카르복스아미드, *비스*-트리플루오로아세테이트	436.1	A: 1.46 B: 1.47	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.73 - 8.62 (m, 2H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.28 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (br. s., 1H), 2.38 - 2.19 (m, 5H)

[2507]

[2508]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
131		2-(((*aR*)-6-(3-(*N*-메틸-*N*-페닐술파모일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	521.2	A: 1.74 B: 1.74	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (t, J=7.9 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.50 (m, 4H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 3H), 2.66 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H)
132		1-벤질-*N*-(((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	482.1	A: 1.88 B: 1.90	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 2.67 (dd, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.25 (s, 1H)

[2509]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
133		2-(((*aR*)-6-(3-(2-메틸티아졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	499.1	A: 1.51 B: 1.50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 2H), 8.21 - 7.89 (m, 3H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 4H);
134		2-(((*aR*)-6-(3-(1H-피라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	418.1	A: 1.35 B: 1.37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.34 - 8.08 (m, 3H), 7.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 4H)

[2510]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	1H NMR
135		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-(피리딘-3-일)티아졸-5-카르복스아미드, 비스-트리플루오로아세테이트	450.1	A: 1.26 B: 1.09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 - 8.51 (m, 2H), 8.38 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.18 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 3H), 2.26 - 1.93 (m, 3H)
136		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-메톡시페닐)티아졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	465.1	A: 1.74 B: 1.77	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.34 - 7.94 (m, 5H), 7.67 (br d, J=16.0 Hz, 2H), 7.22 - 6.85 (m, 3H), 5.21 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.0, 5.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.12 (m, 5H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
138		2-(((*aR*)-6-(2-(*N*-이소프로필술파모일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	473.0	A: 1.52 B: 1.53	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.47 (m, 6H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.44 - 5.07 (m, 1H), 4.47 - 4.13 (m, 1H), 3.30 (dt, *J*=12.9, 6.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.06 (m, 6H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)
139		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	A: 1.58 B: 1.61	494.1	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 3.70 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J*=12.1, 6.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 2H)

[2511]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
140		2-(((*aR*)-6-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	A: 1.54 B: 1.42	467.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J *J*=.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.44 (m, 8H), 7.21 (br s, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.17 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.04 (m, 1H), 2.61 (dt, *J*=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (br dd, *J*=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H)
141		2-(((*aR*)-6-(3-((1H-이미다졸-1-일)메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	A: 1.14 B: 0.92	432.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.59 (m, 4H), 7.53 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 2H), 5.45 - 5.04 (m, 3H), 4.54 - 4.21 (m, 1H), 3.85 (br s, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 3H), 물/dmso 하에 추가 피크

[2512]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
142		2-(((*aR*)-6-(3-(5-메틸-1*H*-테트라졸-1-일)벤조아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	434.1	A: 1.22 B: 1.17	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (br d, *J*=6.3 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.36 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H)
143		2-(((*aR*)-6-(2-(4-메톡시페네틸)벤조아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	486.1	A: 1.85 B: 1.79	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br d, *J* =6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* =5.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* =7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J* =8.4 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.82 (br d, *J* =8.4 Hz, 2H), 5.19 (br t, *J* =7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.39 -2.30 (m, 1H), 2.23 (br dd, *J* =11.2, 7.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 3H)

[2513]

[2514]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
144		4-(벤조[d]티아졸-2-일)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)티아졸-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	492.1	A: 1.88 B: 1.82	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.16 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.58 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
145		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	436.1	A: 1.52 B: 1.11	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.61 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.41 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 2H), 3.16 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H)
146		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)티아졸-4-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	489.2	A: 1.57 B: 1.50	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (br d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (br d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (br s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 4H)

[2515]

[2516]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
147		2-(((*aR*)-6-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	434.1	A: 1.46 B: 1.40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 4H), 7.76 - 7.59 (m, 3H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 6H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 4H)
148		2-(((*aR*)-6-(2-클로로-4-플루오로-5-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	482.8	A: 1.19 B: 1.14	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.25 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J*=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 (br dd, J=11.4, 7.2 Hz, 1H), 2.18 (br dd, *J*=11.7, 7.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
149		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로벤조[d]이소티아졸-6-카르복스아미드 1,1-디옥시드, 트리플루오로아세테이트	457.2	A: 1.05 B: 1.11	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.96 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 2.66 (br dd, *J*=11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 4H).
150		2-(((*aR*)-6-(4-플루오로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	448.9	A: 1.06 B: 1.05	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.87 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (br t, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J*=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H)

[2517]

[2518]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
151		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	436.0	A: 0.88 B:	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.02 (m, 2H), 5.21 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J*=16.1, 8.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H)
152		2-(((*aR*)-6-(4-클로로-3-술파모일벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	465.1	A: 1.16 B: 1.15	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 7.56 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.17 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (br dd, *J*=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H)

실시예	명칭	R	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	1H NMR
153	*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트		426.2	A: 1.58 B: 1.38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 8.56 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.55 (m, 3H), 7.40 (dd, J=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.24 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 1H), 2.66 (dt, *J*=11.2, 5.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.41 (br dd, *J*=10.7, 7.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.09 (m, 4H)
154	*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-클로로-1-메틸-1*H*-인돌-2-카르복스아미드		439.1	A: 1.848 B: 1.869	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.22 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 1.31 - 1.29 (m, 1H)

[2519]

[2520]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
155		2-(((*aR*)-6-(5-시아노-2-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	395.0	A: 1.295 B: 1.275	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 1H)
156		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-4-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	395.1	A: 1.388 B: 1.363	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.89 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
157		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-플루오로벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	395.1	A: 1.416 B: 1.388	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.04 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.1, 5.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H)
158		2-(((*aR*)-6-(3-시아노벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	377.1	A: 1.308 B: 1.302	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.97 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.67 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 7.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 5.21 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.38 - 2.09 (m, 6H)

[2521]

[2522]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
159		*N*-(((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이소퀴놀린-3-카르복스아미드	403.3	A: 1.745 B: 1.734	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.69 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.19 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.16 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H)
160		2-(((*aR*)-6-(3'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	453.3	A: 1.733 B: 1.737	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 8.08 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 3H), 7.74 - 7.56 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.37 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 4H)

[2523]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	1H NMR
161		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4-시아노페닐)니코틴아미드	454.4	A: 1.418 B: 1.469	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.11 (t, J=6.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.17 (m, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 4H)
162		2-(((*aR*)-6-(3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	446.3	A: 1.847	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.23 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.67 (br dd, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 4H)

[2524]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
163		2-(((*aR*)-6-(2,2-디메틸-2,3-디하드로벤조푸란-7-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	422.0	A: 1.766 B: 1.727	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.35 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.50 (br d, J=4.0 Hz, 6H)
164		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-메틸-2-페닐옥사졸-5-카르복스아미드	433.1	A: 1.649 B: 1.612	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) Shift 8.64 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 4H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 1H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	1H NMR
165		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-페닐옥사졸-4-카르복스아미드	419.3	A: 1.743 B: 1.723	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (br d, J=7.6 Hz, 3H), 7.69 -7.60 (br s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 5H), 1.23 (s, 2H)
166		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	480.43	A: 1.22 B: 1.01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.66 (br dd, *J*=11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.22 (s, 6H)

[2525]

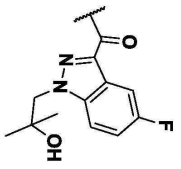
[2526] 표 5 중 하기 실시예를 실시예 42의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 126을 카르복실산과 커플링하였다. 카르복실산은 상업적으로 입수가능하거나 또는 이전에 기재된 바와 같이 합성하였다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 커플링 시약, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 EDCI, BOP, 또는 T3P를 사용할 수 있었다.

[2527] 표 5

[2528]

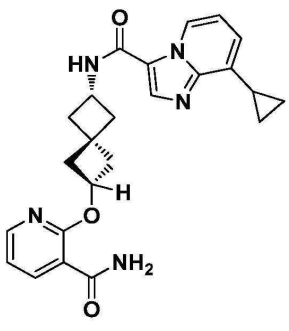
실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
167		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	550.3	A: 1.649 B: 1.661	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.07 - 1.01 (m, 2H)
168		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	606.1	A: 1.842 B:1.862	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 1H), 8.32 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 6.49 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.20 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 2.18 (br t, J=9.9 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H)

[2529]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
169		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일-6-메톡시피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드	512.11	A: 1.678 B: 1.743	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.33 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 6H)

[2530]

[2531] 실시예 170. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트의 제조



[2532]

[2533] 실시예 42C (10 mg, 0.040 mmol)를 무수 톨루엔 (1 mL) 중에 현탁시킨 다음, 트리메틸알루미늄 (톨루엔) (0.061 mL 중 2.0 M, 0.121 mmol)을 실온에서 적가하였다. 5분 후, 에틸 8-시클로프로필이미다조[1,2-a]피리

딘-3-카르복실레이트 (11.2 mg, 0.049 mmol)를 첨가하고, 완료한 혼합물을 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, TFA로 조심스럽게 켄칭하고, 농축하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (1.3 mg, 5.9%)을 수득하였다.

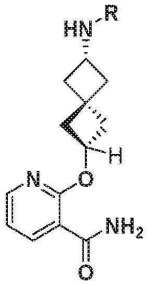
[2534] MS (ESI) m/z: 430.3 $(M+H)^+$.

[2535] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 1.08 (d, J=7.9 Hz, 2H), 0.97 (d, J=3.8 Hz, 2H).

[2536] 분석용 HPLC RT = 1.517분 (방법 A) 및 1.206분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2537] 표 6 중 하기 실시예를 실시예 170의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 트리메틸알루미늄을 사용하여 에스테르와 커플링하였다.

[2538] 표 6

[2539] 

[2540]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
171		6-(벤질옥시)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	548.2	A: 2.142 B: 2.148	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.2, 5.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.64 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 7.48 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 3H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 2.65 (dt, *J*=10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 6H)
172		6-브로모-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	520.2	A: 2.020 B: 2.019	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 4H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.26 - 7.03 (m, 3H), 5.21 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 2.66 (br dd, *J*=11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 5H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
173		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	424.1	A: 1.669 B: 1.658	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.25 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.55 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.19 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.65 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 5H)
174		6-플루오로-1-(($^2H_3$)메틸-*N*-[(*aR*)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	427.1	A: 1.673 B: 1.656	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.65 (dt, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 5H)

[2541]

실시예	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
	R			
175	*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2,2-디플루오로에틸)-6-플루오로-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	474.1	A: 1.742 B: 1.647	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.61 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 7.18 (br t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.0, 5.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.34 (m, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.41 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J*=10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 5H)
176	6-플루오로-2-((^{2}H$_3$)메틸-*N*-[(*aR*)-6-[(3-카르바모일피리딘-2-일)옥시]스피로[3.3]헵탄-2-일]-2H-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	427.2	A: 1.451 B: 1.421	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.89 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.79 (br dd, *J*=9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H)

[2542]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
177		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-(3-메톡시페닐)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트	548.1	A: 2.139 B: 2.146	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.46 - 8.20 (m, 3H), 8.17 (br s, 2H), 7.77 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (dt, *J*=10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 5H)
178		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(피롤리딘-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	462.02	A: 1.48 B: 1.15	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (br s, 1H), 8.87 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.54 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.20 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 1H), 3.35 (br s, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 5H), 1.97 (br s, 4H)

[2543]

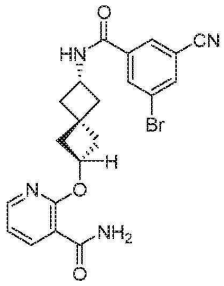
실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
179		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	478.41	A: 1.18 B: 1.02	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 - 9.06 (m, 1H), 8.90 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.64 (br d, *J*=17.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 (dq, *J*=16.2, 8.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.32 (br d, *J*=4.3 Hz, 4H), 2.66 (dt, *J*=11.1, 5.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.11 (m, 5H)

[2544]

[2545] 실시예 180. 2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(2-메틸티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA의 제조

[2546]

[2547] 실시예 180A. 2-(((aR)-6-(3-브로모-5-시아노벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조.



[2548]

[2549] 작은 바이알에서, 실시예 42C (0.361 g, 1.460 mmol)를 3-브로모-5-시아노벤조산 (0.33 g, 1.46 mmol), DMF (5 mL) 및 DIEA (1.275 mL, 7.30 mmol)와 합하였다. 24시간 후, 반응물을 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 구배 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 2-((6-(3-브로모-5-시아노벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드 (0.67 g, 100% 수율)를 소량의 DMF을 함유하는 백색 발포체로서 수득하였다.

[2550] LCMS(ESI) m/z: 457.0 $[M+H]^+$

[2551] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J=1.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.08 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.32 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.38 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 2.83 (dt, J=12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.53 (m, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H).

[2552] 실시예 180.

[2553] 마이크로웨이브 바이알에서, 디옥산 (1.0 mL) 중 실시예 180A (24 mg, 0.053 mmol), K_3PO_4 (3 M 수성) (53 μl, 158 mmol)를 합하고, N_2으로 탈기하고, 클로로-(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐 (II) (4.15 mg, 5.27 μmol)을 첨가하고, 밀봉하고, 마이크로웨이브 중에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 실시예 180 (9.9 mg, 32.0% 수율)을 수득하였다.

[2554] LCMS(ESI) m/z:474.2.

[2555] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.23 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 3.16 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 2.22 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 2H).

[2556] 분석용 HPLC 1.50분 (방법 A) 및 1.40분(방법 B), 순도 100%.

[2557] 표 7 중 하기 실시예를 상업적으로 입수가능한 보론산 또는 보로네이트 및 실시예 180의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 다양한 보호기를 적절한 시약, 예컨대 TFA로 탈보호하였다.

[2558] 표 7

[2559]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
181		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-(메틸-d3)-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	460.2	A: 1.35 B:1.35	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.13 (m, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 1H), 2.68 (dt, *J*=10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 4H)
182		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	471.2	A: 1.42 B: 1.40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 4H)

[2560]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
183		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-시클로프로필벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	417.2	A: 1.63 B: 1.62	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 4H), 0.90 - 0.67 (m, 2H)
184		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	525.2	A: 1.68 B: 1.66	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.27 (br d, *J*=14.0 Hz, 3H), 8.21 - 8.07 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 1H), 2.66 (br dd, *J*=11.0, 6.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 4H)

[2561]

실시예	명칭	LCMS	HPLC	^{1}H NMR
	R	$(M+H)^+$	방법, RT (분)	
185	2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	471.3	A: 1.43 B: 1.40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H)
186	2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	524.2	A: 1.73 B: 1.71	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.92 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.40 (sxt, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 4H)

[2562]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
187		2-((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-이소부틸-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	499.0	A: 1.809 B: 1.789	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 2H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.35 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.93 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 5H), 0.87 - 0.82 (m, 6H)
188		2-((*aR*)-6-(3-시아노-5-(4-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	618.1	A: 2.357 B: 2.346	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 7H), 7.88 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 4H)

[2563]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
189		2-((*aR*)-6-(3-시아노-5-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	522.0	A: 1.631 B: 1.576	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 - 10.24 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 4H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 4H)
190		2-((*aR*)-6-(3-시아노-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	471.9	A: 1.724 B: 1.665	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 - 8.85 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.33 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 7H)

[2564]

[2565]

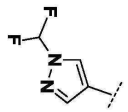
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
191		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(6-시아노피리딘-3-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	479.2	A: 1.688 B: 1.636	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.90 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 3H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.39 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 4H)
192		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하드로피리딘-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	484.1	A: 1.237 B: 1.223	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.39 (br d, *J*=19.5 Hz, 2H), 8.31 - 8.25 (m, 2H), 8.16 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.11 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.71 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
193		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	511.2	A: 1.541 B: 1.532	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.36 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 4H)
194		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	484.0	A: 1.284 B: 1.273	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.2 Hz, 1H), 6.40 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 4H)

[2566]

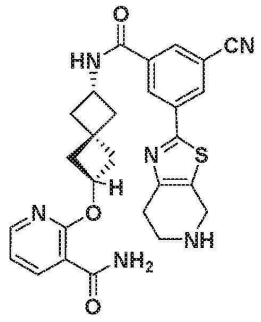
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
195		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	454.9	A: 1.458 B: 1.455	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.67 (br dd, J=11.1, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 4H)
196		2-(((*aR*)-6-(5-시아노-2'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	531.4	A: 1.485 B: 1.484	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (s, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 4H)

[2567]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
197		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	457.0	A: 1.394 B: 1.470	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.83 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 4H)
198		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	493.4	A: 1.536 B: 1.571	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 3H), 8.25 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.11 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 4H)

[2568]

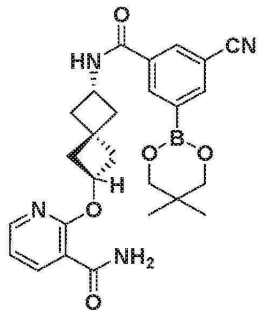
[2569] 실시예 199 2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 2TFA의 제조



[2570]

[2571] 실시예 199A. 2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴

아미드의 제조.



[2572]

[2573] 디옥산 (5 mL) 중 실시예 180A (0.2 g, 0.439 mmol), 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보리난) (0.109 g, 0.483 mmol), 아세트산칼륨 (0.129 g, 1.318 mmol)을 합하였다. 혼합물을 N_2로 탈기하고, $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (0.018 g, 0.022 mmol)을 첨가하고, 오일 조에서 90℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 목화/0.45 μM 프릿을 통해 여과하고, 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 m)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 암색 잔류물 0.31g로 농축시켜, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2574] LCMS(ESI) m/z: 421.1$[M+H]^+$

[2575] 실시예 199.

[2576] 디옥산 (1.0 mL) 중 조 2-(((aR)-6-(3-시아노-5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드 (20 mg, 0.041 mmol), tert-부틸 2-브로모-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 (13.0 mg, 0.041 mmol), 3M K_3PO_4 (0.04 mL, 0.123 mmol)를 합하고, N_2로 탈기하고, 클로로-(2-디시클로헥실포스피노-2',4'6'-트리-I-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐(II) (3.22 mg, 4.10 μmol)를 첨가하고, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120℃로 30분 동안 가열하였다.

[2577] LCMS(ESI) m/z: 615.1$[M+H]^+$.

[2578] 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 과량의 DCM/TFA로 30분 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 2-(((2S,4s,6S)-6-(3-시아노-5-(4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 2TFA (1.6 mg, 5.2% 수율)를 수득하였다.

[2579] LCMS(ESI) m/z: 515.1 $[M+H]^+$.

[2580] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.11 (br dd, J=7.0, 5.2 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.47 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H).

[2581] 분석용 HPLC 1.13분 (방법 A) 및 1.06분(방법 B), 순도 100%.

[2582] 표 8 중 하기 실시예를 상업적으로 입수가능한 화합물 및 실시예 199의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 다양한 보호기를 적절한 시약, 예컨대 TFA로 탈보호하였다.

[2583] 표 8

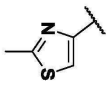
[2584]

[2585]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
200		2-(((*alR*)-6-(3-시아노-5-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세테이트	529.2	A: 144 B: 1.07	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 4H)

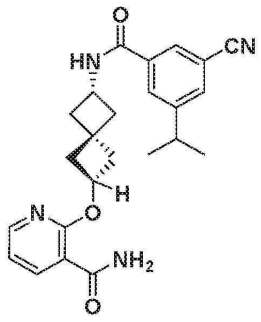
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
201		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(2,4-디메틸티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	488.1	A: 1.55 B: 1.46	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.59 - 3.35 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 4H)
202		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	528.1	A: 1.86 B: 1.86	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 4H)

[2586]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
203		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(2-메틸티아졸-4-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	474.4	A: 1.57 B: 1.56	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 3H), 7.73 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.18 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 3.16 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.22 (br dd, *J*=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H)

[2587]

[2588] 실시예 204. 2-(((2S,4s,6S)-6-(3-시아노-5-이소프로필벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA 염의 제조



[2589]

[2590] 바이알에서, 탈기된 DME (1.3 mL) 중 합한 실시예 180A (30 mg, 0.066 mmol), 2-브로모프로판 (8.1 mg, 0.066 mmol), (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (0.68 mg, 0.66 μmol), 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸

에테르 착물 (0.72 mg, 3.3 μmol) 및 트리스 (트리메틸실릴)실란 (20 μl, 0.06 mmol)를, N_2 하에 블랭킷하고, 72시간 동안 청색 LED로 조사하였다. 반응물을 농축시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 204 (5.2 mg, 14% 수율)를 수득하였다.

[2591] LCMS(ESI) m/z:419.4.

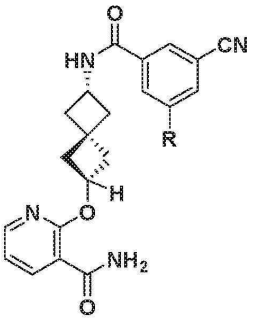
[2592] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.35 (dq, J=15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.02 (dt, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.66 (br dd, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H), 1.23 (br d, J=7.0 Hz, 6H).

[2593] 분석용 HPLC 1.74분 (방법 A) 및 1.72분(방법 B), 순도 96%.

[2594] 표 9 중 하기 화합물을 실시예 180A를 사용하여 실시예 204와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2595] 표 9

[2596]



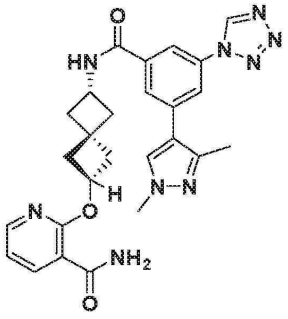
[2597]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
205		2-(((*aR*)-6-(3-시아노-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	472.8	A: 1.70 B: 1.72	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.36 (dq, *J*=16.0, 8.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H)

실시예	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
206	2-((6*aR*)-(3-시아노-5-((테트라하드로-2H-피란-4-일)메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, 트리플루오로아세테이트	475.1	A: 1.55 B: 1.53	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.62 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.78 (br dd, *J*=7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.43 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 3H)

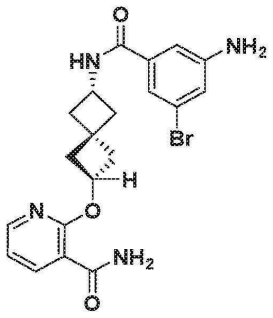
[2598]

[2599] 실시예 207. 2-(((aR)-6-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-테트라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드, TFA의 제조



[2600]

[2601] 실시예 207A: 2-(((aR)-6-(3-아미노-5-브로모벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조.



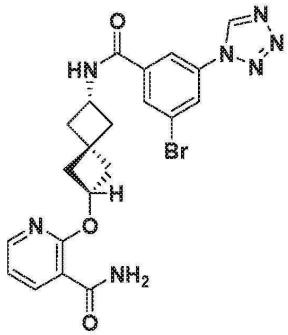
[2602]

[2603] 실시예 42C (85 mg, 0.344 mmol), 3-아미노-5-브로모벤조산 (74.3 mg, 0.344 mmol), BOP (152 mg, 0.344 mmol), DMF (5 mL) 및 DIEA (0.300 mL, 1.719 mmol)를 합하였다. 72시간 후, 반응물을 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 여과하고 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/ 0-100% 에틸 아세테이트를 용리시키면서 정제한 다음, 생성물을 10% MeOH/DCM으로 플러싱하여 0.16g (105%) 오렌지색 고체를 수득하였다.

[2604] LCMS(ESI) m/z: 445.0 $[M+H]^+$.

[2605] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.03 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.84 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.48 - 5.08 (m, 1H), 4.64 - 4.34 (m, 1H), 4.12 - 3.86 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.48 (br dd, J=11.0, 5.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 4H).

[2606] 실시예 207B: 제조예 2-(((aR)-6-(3-브로모-5-(1H-테트라졸-1-일)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드.



[2607]

[2608] 0℃로 냉각시킨 AcOH (3 mL) 및 트리메틸 오르토포르메이트 중 실시예 207A (0.15 g, 0.337 mmol), (0.372 mL, 3.37 mmol)에 아지드화나트륨 (0.065 g, 1 mmol)를 첨가하였다. 48시간 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM 0-10% MeOH를 용리시키면서 정제하여 중간체 207B (0.120 g, 71.5% 수율)를 수득하였다.

[2609] LCMS(ESI) m/z: 498-500.0 $[M+H]^+$.

[2610] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.35 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.70 - 4.51 (m, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.47 (m, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H).

[2611] 실시예 207.

[2612] 실시예 207B (25 mg, 0.050 mmol), 디옥산 (1.0 mL) 중 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

-2-일)-1H-피라졸 (11.5 mg, 0.050 mmol), 3M K_3PO_4 (31.9 mg, 0.151 mmol)를 합하고, 혼합물을 N_2로 탈기하고, 클로로-(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐(II) (3.95 mg, 5.02 μmol)를 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브에서 120℃로 30분 동안 가열하였다.

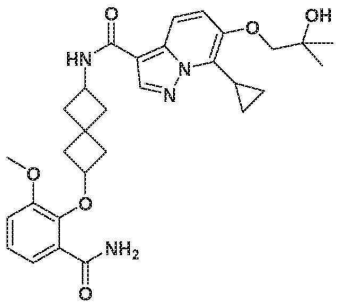
[2613] LCMS(ESI) m/z: 514.2 $[M+H]^+$.

[2614] 반응 혼합물을 농축 DMF로 희석하고, 여과하고 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 207 (12.6 mg, 0.020 mmol, 39.4% 수율)을 수득하였다,

[2615] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.86 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.32 - 2.13 (m, 4H).

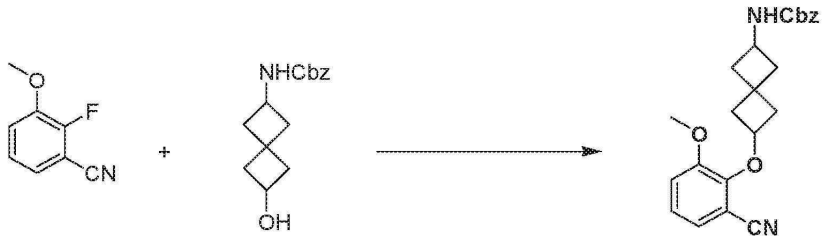
[2616] 분석용 HPLC 1.32분 (방법 A) 및 1.29분(방법 B), 순도 98%.

[2617] 실시예 208. N-(6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2618]

[2619] 실시예 208A. 벤질 (6-(2-시아노-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.



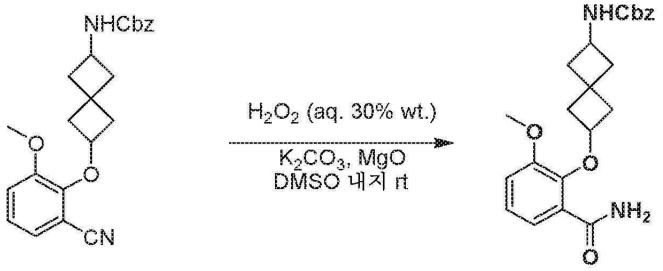
[2620]

[2621] 중간체 1 (93 mg, 0.36 mmol)을 무수 THF (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 포타슘 tert-부톡시드 (THF, 0.36 mL 중 1M, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 불용성 검이 형성되었다. 30분 후, 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 (134 mg, 0.89 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 동결기에 계속 두었다. 반응물을 물 (0.5mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 실시예 208A (110 mg, 79%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2622] MS(ESI) m/z: 393.1 $(M+H)^+$.

[2623] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.72 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.54 - 2.21 (m, 6H), 1.95 (t, J=10.1 Hz, 1H), 1.86 (t, J=9.7 Hz, 1H).

[2624] 실시예 208B. 벤질 (6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

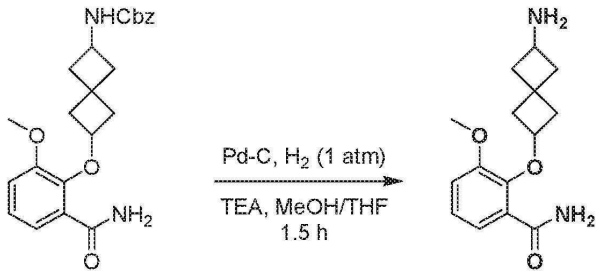


[2625]

[2626] DMSO (2 mL) 중 실시예 208A (110 mg, 0.28 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (116 mg, 0.84 mmol), 산화마그네슘 (57.9 mg, 1.40 mmol)에 이어서 과산화수소 (0.32 mL, 3.08 mmol)를 적가하였다. (발열, 빙조를 보다 큰 규모로 사용하여야 함). 반응물을 실온에서 계속 교반하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl로 산성화시켰다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 실시예 208B (115 mg, 100%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2627] MS(ESI) m/z: 411.1 $(M+H)^+$.

[2628] 실시예 208C. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-3-메톡시벤즈아미드의 제조.

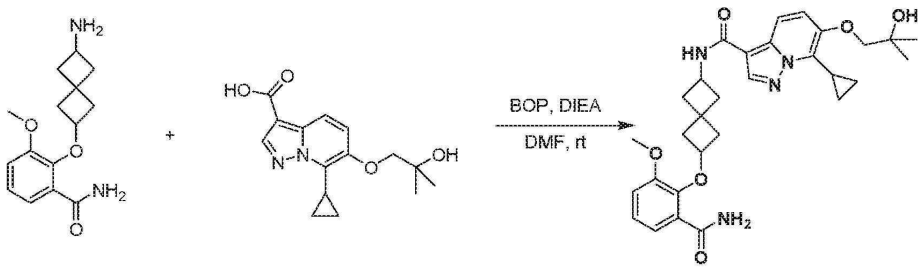


[2629]

[2630] N_2 하에 THF (3 mL) 중 실시예 208B (115 mg, 0.28 mmol) 및 TEA (0.20 mL, 1.40 mmol) 및 MeOH (3 mL)의 용액에 Pd-C (10 wt%) (29.8 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기 (풍선) 하에 125시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 208C (62 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2631] MS(ESI) m/z: 277.0 $(M+H)^+$.

[2632] 실시예 208.



[2633]

[2634] 실시예 208C (10 mg, 0.04 mmol) 및 중간체 4 (10.5 mg, 0.04 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.034 mL, 0.18 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (17.6 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 208 (11.9 mg, 60%)를 수득하였다.

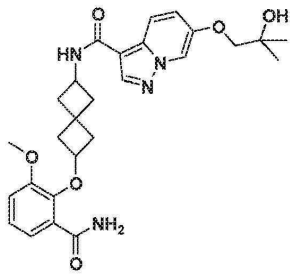
[2635] MS (ESI) m/z: 549.3 $(M+H)^+$.

[2636] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.49

(m, 2H), 7.45 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 4.56 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.47 (d, J=3.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.05 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 2H).

[2637] 분석용 HPLC RT= 1.700분 (방법 A) 및 1.695분 (방법 B), 순도 100%.

[2638] 실시예 209. N-(6-(2-카르바모일-6-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2639]

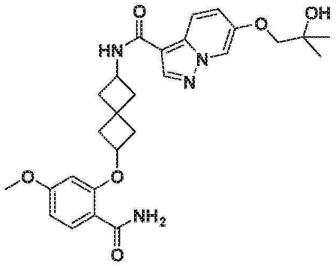
[2640] 실시예 209 (14.5mg, 79%)를 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하고, 실시예 208C와 커플링하여, 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2641] MS (ESI) m/z: 508.9 $(M+H)^+$.

[2642] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 2H), 8.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.05 (m, 4H), 4.56 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 2.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 5H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2643] 분석용 HPLC RT= 1.426분 (방법 A) 및 1.445분 (방법 B), 순도 100%.

[2644] 실시예 210. N-(6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2645]

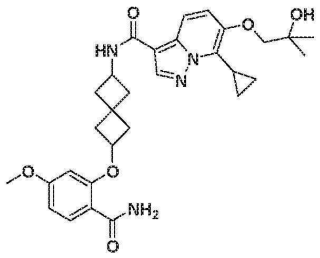
[2646] 실시예 210 (10.8 mg, 56%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-메톡시벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2647] MS (ESI) m/z: 508.9 $(M+H)^+$.

[2648] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J=2.9 Hz, 2H), 8.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.82 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 4H), 2.74 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.28 - 2.06 (m, 4H), 1.29 - 1.15 (m, 6H).

[2649] 분석용 HPLC RT= 1.442분 (방법 A) 및 1.472분 (방법 B), 순도 96%.

[2650] 실시예 211. N-(6-(2-카르바모일-5-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2651]

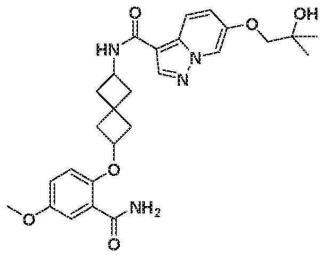
[2652] 실시예 211 (10.8 mg, 53%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-메톡시벤조니트릴을 사용하여 실시예 208과 유사한 방식을 사용하여 제조하였다.

[2653] MS (ESI) m/z: 549.2 $(M+H)^+$.

[2654] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 6.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.82 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 4H), 1.48 (d, J=3.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 2H).

[2655] 분석용 HPLC RT= 1.655분 (방법 A) 및 1.678분 (방법 B), 순도 98%.

[2656] 실시예 212. N-(6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2657]

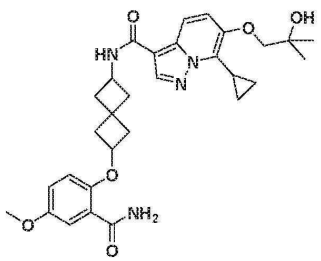
[2658] 실시예 212 (2.6 mg, 27%)를 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-메톡시벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2659] MS (ESI) m/z: 509.0 $(M+H)^+$.

[2660] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J=3.2 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 1.25 - 1.18 (m, 6H).

[2661] 분석용 HPLC RT= 1.500분 (방법 A) 및 1.504분 (방법 B), 순도 95%.

[2662] 실시예 213. N-(6-(2-카르바모일-4-메톡시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2663]

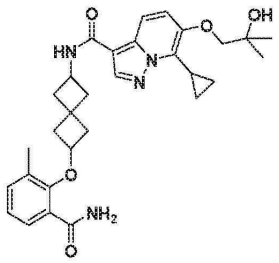
[2664] 실시예 213 (2.8 mg, 27%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-메톡시벤조니트릴을 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2665] MS (ESI) m/z: 549.4 $(M+H)^+$.

[2666] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 6H), 1.05 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H).

[2667] 분석용 HPLC RT= 1.590분 (방법 A) 및 1.619분 (방법 B), 순도 96%.

[2668] 실시예 214. N-(6-(2-카르바모일-6-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2669] 

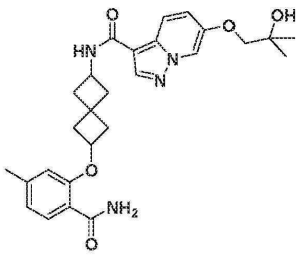
[2670] 실시예 214 (7.3 mg, 97%)를 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-3-메틸벤조니트릴을 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2671] MS (ESI) m/z: 533.1 $(M+H)^+$.

[2672] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 8H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.08 - 1.01 (m, 2H).

[2673] 분석용 HPLC RT= 1.634분 (방법 A) 및 1.675분 (방법 B), 순도 97%.

[2674] 실시예 215. N-(6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2675] 

[2676] 실시예 215 (6.8 mg, 31%)를 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-메틸벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

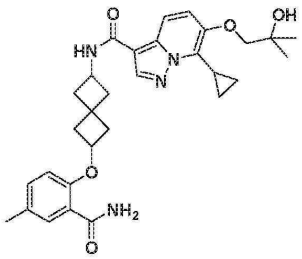
[2677] MS (ESI) m/z: 493.3 $(M+H)^+$.

[2678] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.37 (m, 1H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=13.0 Hz, 2H), 7.28 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.79

(s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.75 (dt, J=11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.28 - 1.17 (m, 6H).

[2679] 분석용 HPLC RT= 1.449분 (방법 A) 및 1.484분 (방법 B), 순도 95%.

[2680] 실시예 216. N-(6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2681]

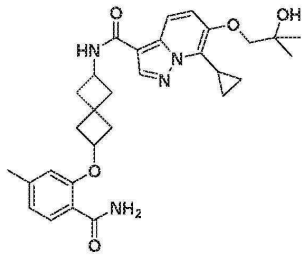
[2682] 실시예 216 (8 mg, 35%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-메틸벤조니트릴을 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2683] MS (ESI) m/z: 533.3 $(M+H)^+$.

[2684] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.46 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (dt, J=11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 6H), 1.09 - 1.01 (m, 2H).

[2685] 분석용 HPLC RT= 1.772분 (방법 A) 및 1.782분 (방법 B), 순도 97%.

[2686] 실시예 217. N-(6-(2-카르바모일-5-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2687]

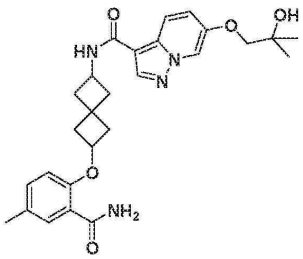
[2688] 실시예 217 (7.3 mg, 32%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-메틸벤조니트릴을 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2689] MS (ESI) m/z: 533.4 $(M+H)^+$.

[2690] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 6.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.78 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 6H), 1.06 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 2H).

[2691] 분석용 HPLC RT= 1.657분 (방법 A) 및 1.677분 (방법 B), 순도 97%.

[2692] 실시예 218. N-(6-(2-카르바모일-4-메틸페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2693]

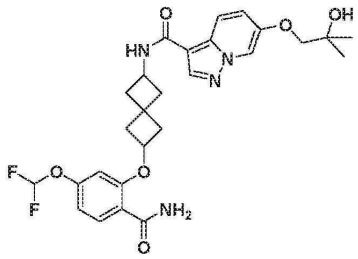
[2694] 실시예 218 (4.9 mg, 23%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-메틸벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2695] MS (ESI) m/z: 493.2 $(M+H)^+$.

[2696] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.70 (dd, J=10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

[2697] 분석용 HPLC RT= 1.558분 (방법 A) 및 1.558분 (방법 B), 순도 97%.

[2698] 실시예 219. N-(6-(2-카르바모일-5-(디플루오로메톡시)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2699]

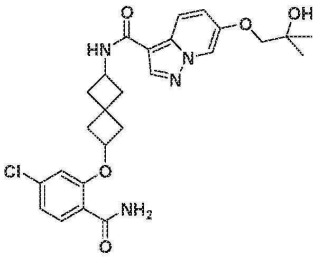
[2700] 실시예 219 (7.5 mg, 52%)를 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-(디플루오로메톡시)벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2701] MS (ESI) m/z: 544.9 $(M+H)^+$.

[2702] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br. s., 2H), 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.82 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.74 (dt, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 1.29 - 1.17 (m, 6H).

[2703] 분석용 HPLC RT= 1.563분 (방법 A) 및 1.548분 (방법 B), 순도 97%.

[2704] 실시예 220. N-(6-(2-카르바모일-5-클로로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2705]

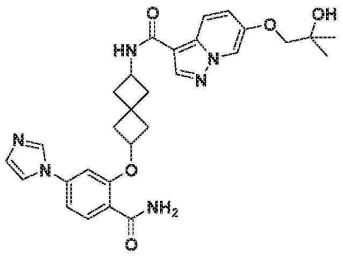
[2706] 실시예 220 (2.6 mg, 20%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 4-클로로-2-플루오로벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다. TMSI를 실시예 221C와 유사한 Cbz 탈보호에 사용하였다.

[2707] MS (ESI) m/z: 513.1 $(M+H)^+$.

[2708] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.39 (m, 2H), 8.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.83 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.26 - 1.17 (m, 6H).

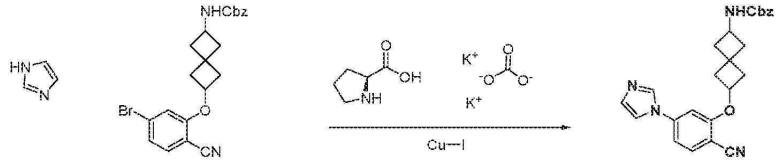
[2709] 분석용 HPLC RT= 1.601분 (방법 A) 및 1.587분 (방법 B), 순도 96%.

[2710] 실시예 221. N-(6-(2-카르바모일-5-클로로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2711]

[2712] 실시예 221A. 벤질 (6-(2-시아노-5-(1H-이미다졸-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.



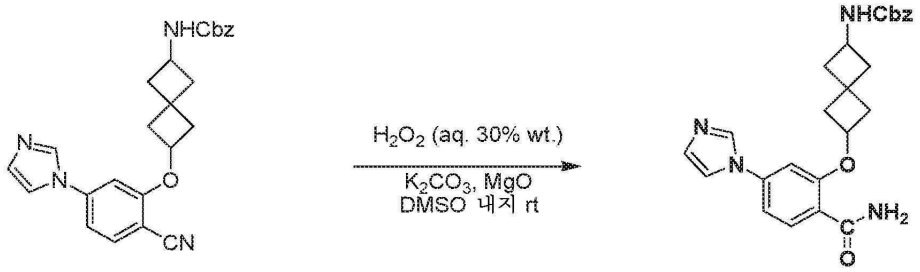
[2713]

[2714] DMSO (5 mL) 중 벤질 (6-(5-브로모-2-시아노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 (중간체 209A) (50 mg, 0.11 mmol), 이미다졸 (7.0 mg, 0.10 mmol), K_2CO_3 (28.5 mg, 0.21 mmol), L-프롤린 (11.9 mg, 0.10 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (3.9 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온에서 교반을 계속하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산에 이어서 0-10% MeOH/CH_2Cl_2 구배)에 의해 정제하여 실시예 221A (38 mg, 86%)를 수득하였다.

[2715] MS(ESI) m/z: 429.0 $(M+H)^+$.

[2716] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (br s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.03 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.73 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 5H), 2.08 - 1.96 (m, 2H).

[2717] 실시예 221B. 벤질 (6-(2-카르바모일-5-(1H-이미다졸-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

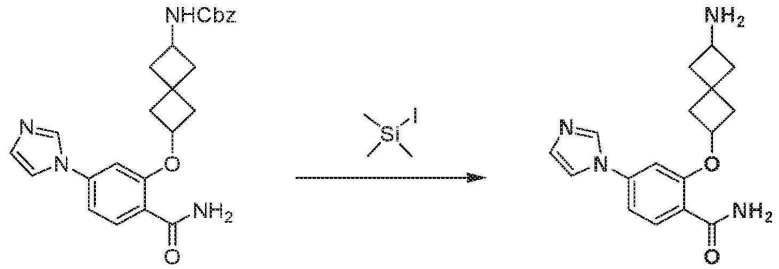


[2718]

[2719] DMSO (1 mL) 중 실시예 221A (38 mg, 0.089 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (36.8 mg, 0.27 mmol), 산화마그네슘 (18.3 mg, 0.44 mmol)에 이어서 과산화수소 (400 μL, 3.92 mmol)를 적가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물 및 1N HCl로 희석하여 MgO에 용해시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 잔류 DMSO을 물 (1 mL)을 첨가하고 이를 가만히 따름으로써 제거한 다음, 잔류물을 건조시켜 실시예 221B (27 mg, 68%)를 점착성 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2720] MS(ESI) m/z: 447.1 $(M+H)^+$.

[2721] 실시예 221C. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-4-(1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드의 제조.



[2722]

[2723] 0℃에서 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 실시예 221B (17 mg, 0.04 mmol)의 용액에 N_2 하에 아이오도트리메틸실란 (20 μL, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간 후, 반응물을 CH_2Cl_2로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화)을 사용하여 염기성화시키고, CH_2Cl_2 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축 건조시켜 실시예 221C (11.89 mg, 100%)를 황색 유리로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2724] MS(ESI) m/z: 313.1 $(M+H)^+$.

[2725] 실시예 221.

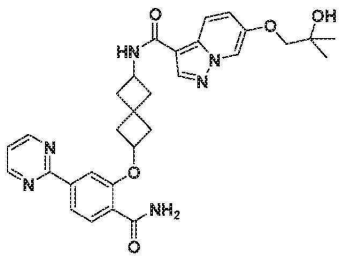
[2726] 실시예 221 (1.7 mg, 9%)을 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하고, 실시예 221C와 커플링하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2727] MS (ESI) m/z: 545.2 $(M+H)^+$.

[2728] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.37 (m, 3H), 8.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (br. s., 2H), 4.99 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (br. s., 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

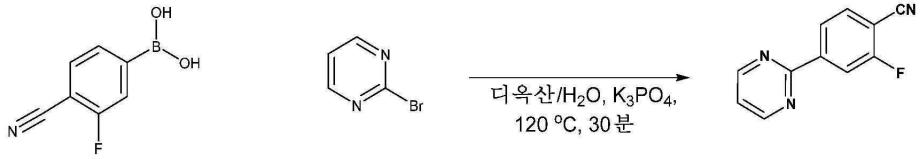
[2729] 분석용 HPLC RT= 1.139분 (방법 A) 및 0.977분 (방법 B), 순도 91%.

[2730] 실시예 222. N-(6-(2-카르바모일-5-(피리미딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2731]

[2732] 실시예 222A. 2-플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤조니트릴의 제조



[2733]

[2734] 디옥산 (3 mL) 중 2-브로모피리미딘 (38.6 mg, 0.24 mmol), (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 (40 mg, 0.24 mmol) 및 인산, 칼륨 염 (3 M 수성) (0.40 mL, 1.21 mmol)의 용액을 N_2로 퍼징하였다. Pd-XPhos G3 (2.05 mg, 2.43 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 30분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 실시예 222A (35 mg, 73%)를 수득하였다.

[2735] MS(ESI) m/z: 200.0 $(M+H)^+$.

[2736] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.45 - 8.29 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H).

[2737] 실시예 222.

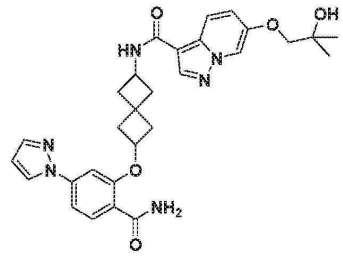
[2738] 실시예 222 (6.4 mg, 25%)를 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 실시예 222A를 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2739] MS (ESI) m/z: 557.2 $(M+H)^+$.

[2740] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.51 - 8.37 (m, 2H), 8.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=16.5, 9.0 Hz, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.65 (br. s., 2H), 7.51 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.90 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (dd, J=11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2741] 분석용 HPLC RT= 1.288분 (방법 A) 및 1.343분 (방법 B), 순도 99%.

[2742] 실시예 223. N-(6-(2-카르바모일-5-(1H-피라졸-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2743]

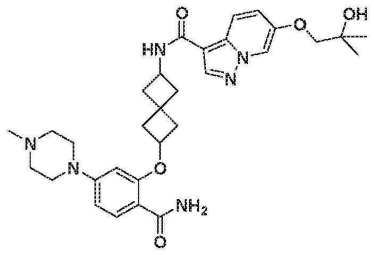
[2744] 실시예 223 (13.3 mg, 28%)을 상업적으로 입수가능한 이미다졸 대신에 1H-피라졸을 사용하여 실시예 221과 유사한 방식으로 제조하고, Pd/C H_2를 실시예 208과 유사한 Cbz 탈보호에 사용하였다.

[2745] MS (ESI) m/z: 545.1 $(M+H)^+$.

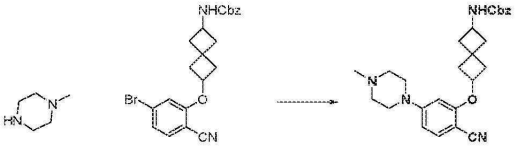
[2746] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 2H), 8.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.95 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2747] 분석용 HPLC RT= 1.357분 (방법 A) 및 1.388분 (방법 B), 순도 100%.

[2748] 실시예 224. N-(6-(2-카르바모일-5-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2749] 

[2750] 실시예 224A. 벤질 (6-(2-시아노-5-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[2751] 

[2752] 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 85A (100 mg, 0.23 mmol), 1-메틸피페라진 (0.035 mL, 0.32 mmol), Cs_2CO_3 (103 mg, 0.32 mmol) 및 BINAP (28.2 mg, 0.05 mmol)의 용액을 N_2로 퍼징하였다. $Pd_2(dba)_3$ (20.8 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 계속 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산에 이어서 0-15% MeOH/CH_2Cl_2 구배)에 의해 정제하여 실시예 224A (57 mg, 54.6%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[2753] MS(ESI) m/z: 461.1 $(M+H)^+$.

[2754] 실시예 224.

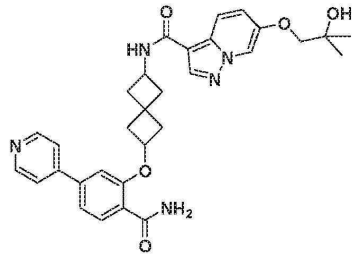
[2755] 실시예 224 (17.1 mg, 65%)를 실시예 208A 대신에 실시예 224A를 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2756] MS (ESI) m/z: 577.4 $(M+H)^+$.

[2757] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J=3.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.26 (m., 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.45 (m., 4H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 7H), 1.22 (s, 6H).

[2758] 분석용 HPLC RT= 1.294분 (방법 A) 및 0.975분 (방법 B), 순도 96%.

[2759] 실시예 225. N-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2760]

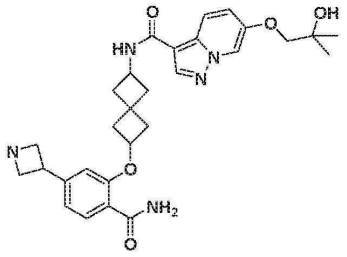
[2761] 실시예 225 (8.4 mg, 31%)를 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르를 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85A를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2762] MS (ESI) m/z: 556.0 $(M+H)^+$.

[2763] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J=3.8 Hz, 2H), 8.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.31 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.9 Hz, 2H), 7.63 (br. s., 2H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.99 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.58 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.29 - 2.12 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

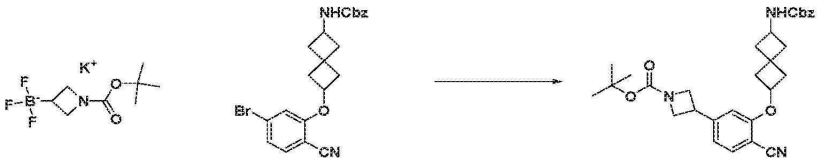
[2764] 분석용 HPLC RT= 1.438분 (방법 A) 및 1.158분 (방법 B), 순도 95%.

[2765] 실시예 226. N-(6-(5-(아제티딘-3-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2766]

[2767] 실시예 226A. tert-부틸 3-(3-((6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-4-시아노페닐)아제티딘-1-카르복실레이트.



[2768]

[2769] 톨루엔 (2 mL) 및 물 (0.68 mL) 중 칼륨 (1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)트리플루오로보레이트 (48.5 mg, 0.18 mmol), 중간체 85A (74 mg, 0.17 mmol), Cs_2CO_3 (164 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (13.69 mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 계속 가열하였다. NH_4Cl (포화)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 실시예 226A (37 mg, 43%)를 수득하였다.

[2770] MS(ESI) m/z: 518.0 $(M+H)^+$.

[2771] 실시예 226

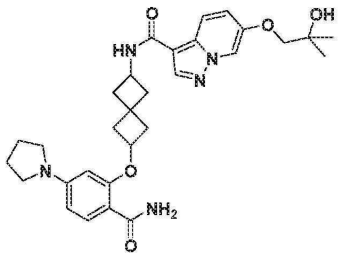
[2772] 실시예 226 (1.2 mg, 2%)을 실시예 208A 대신에 실시예 226A를 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc 기를 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 1:1 TFA를 사용하여 실온에서 1시간 동안 탈보호하였다.

[2773] MS (ESI) m/z: 534.3 $(M+H)^+$.

[2774] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 2H), 7.28 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 4.84 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 4H), 1.95 - 1.71 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 9H).

[2775] 분석용 HPLC RT= 1.379분 (방법 A) 및 1.125분 (방법 B), 순도 97%.

[2776] 실시예 227. N-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2777] 

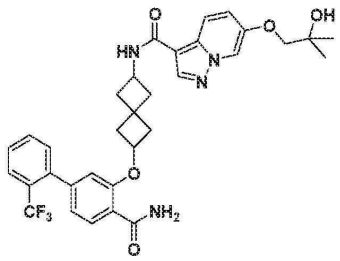
[2778] 실시예 227 (0.9 mg, 9%)을 상업적으로 입수가능한 1-메틸피페라진 대신에 피롤리딘을 사용하여 실시예 224와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2779] MS (ESI) m/z: 548.0 $(M+H)^+$.

[2780] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J=5.2 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.29 (br. s., 1H), 3.17 (s, 2H), 2.76 (br. s., 1H), 2.40 - 2.11 (m, 6H), 1.96 (br. s., 4H), 1.23 - 1.22 (m, 1H), 1.23 (d, J=8.2 Hz, 6H).

[2781] 분석용 HPLC RT= 1.651분 (방법 A) 및 1.631분 (방법 B), 순도 100%.

[2782] 실시예 228. N-(6-((4-카르바모일-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2783] 

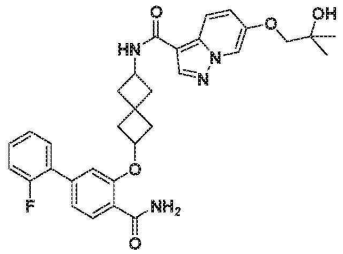
[2784] 실시예 228 (9.5 mg, 39%)을 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85A를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식에 의해 제조하였다.

[2785] MS (ESI) m/z: 623.2 $(M+H)^+$.

[2786] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 2H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.80 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

[2787] 분석용 HPLC RT= 1.816분 (방법 A) 및 1.803분 (방법 B), 순도 97%.

[2788] 실시예 229. N-(6-((4-카르바모일-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2789]

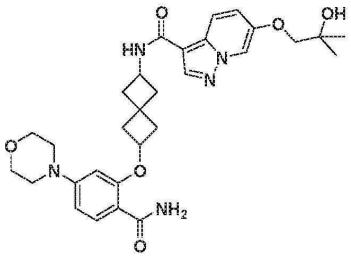
[2790] 실시예 229 (9 mg, 35%)를 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85A를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2791] MS (ESI) m/z: 573.3 $(M+H)^+$.

[2792] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.39 (m, 2H), 8.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=10.1 Hz, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.88 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2793] 분석용 HPLC RT= 1.706분 (방법 A) 및 1.693분 (방법 B), 순도 97%.

[2794] 실시예 230. N-(6-(2-카르바모일-5-모르폴리노페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2795]

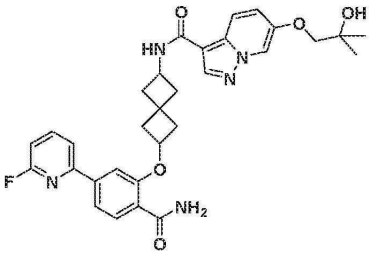
[2796] 실시예 230 (4.4 mg, 16%)을 상업적으로 입수가능한 1-메틸피페라진 대신에 모르폴린을 사용하여 실시예 224와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2797] MS (ESI) m/z: 564.1 $(M+H)^+$.

[2798] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 2H), 8.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 5H), 3.37 (br. s., 3H), 3.22 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[2799] 분석용 HPLC RT= 1.315분 (방법 A) 및 1.276분 (방법 B), 순도 100%.

[2800] 실시예 231. N-(6-(2-카르바모일-5-(6-플루오로피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2801]

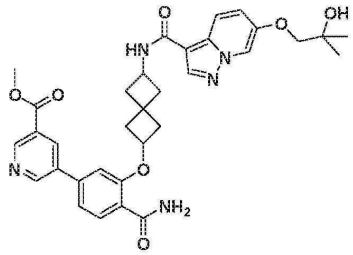
[2802] 실시예 231 (13.8 mg, 55%)을 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 6-플루오로피리딘-2-보론산 피나콜 에스테르를 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85A를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2803] MS (ESI) m/z: 574.4 $(M+H)^+$.

[2804] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J=4.6 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=15.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.96 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2805] 분석용 HPLC RT= 1.556분 (방법 A) 및 1.552분 (방법 B), 순도 100%.

[2806] 실시예 232. 메틸 5-(4-카르바모일-3-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)페닐)니코티네이트의 제조



[2807]

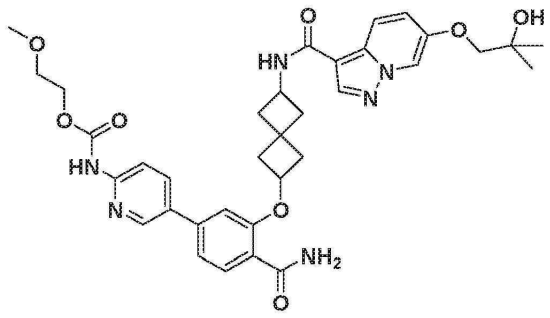
[2808] 실시예 232 (4.2 mg, 11%)를 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 (5-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)보론산을 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85B를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2809] MS (ESI) m/z: 614.0 $(M+H)^+$.

[2810] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 - 9.03 (m, 2H), 8.50 (br. s., 1H), 8.42 (d, J=10.1 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=18.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 5.08 - 4.97 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.78 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.30 - 2.11 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[2811] 분석용 HPLC RT= 1.443분 (방법 A) 및 1.392분 (방법 B), 순도 96%.

[2812] 실시예 233. 2-메톡시에틸 (5-(4-카르바모일-3-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)페닐)피리딘-2-일)카르바메이트의 제조



[2813]

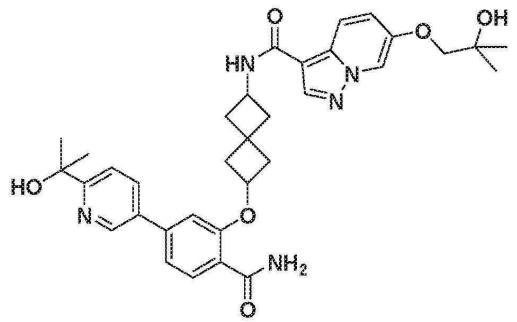
[2814] 실시예 233 (5.8 mg, 31%)을 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 2-메톡시에틸 (5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트를 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85B를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2815] MS (ESI) m/z: 673.2 $(M+H)^+$.

[2816] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, J=11.0 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.92 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.99 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.29 - 2.12 (m, 4H), 1.20 - 1.20 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).

[2817] 분석용 HPLC 1.322분 (방법 B), 순도 98%.

[2818] 실시예 234. N-(6-(2-카르바모일-5-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2819]

[2820] 실시예 234 (27.6 mg, 58%)를 상업적으로 입수가능한 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(2-((트리메틸실릴)옥시)프로판-2-일)피리딘을 사용하고, 2-브로모피리미딘 대신에 중간체 85B를 사용하여 실시예 222와 유사한 방식으로 제조하였다. 트리메틸실릴 기를 TBAF (THF 중 1M, 0.1 mL, 0.10 mmol) 및 THF (1mL) 중에서 실온에서 2시간 동안 탈보호하였다.

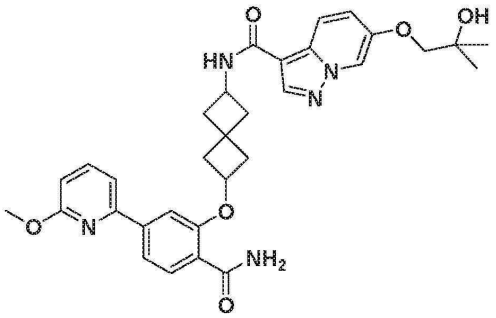
[2821] MS (ESI) m/z: 614.2 $(M+H)^+$.

[2822] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.44 (d, J=6.5 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=15.7, 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.00 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.25 (td, J=12.9, 7.0 Hz, 2H), 2.17 (t, J=9.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

[2823] 분석용 HPLC 1.424분 (방법 A) 및 1.077분 (방법 B), 순도 99%.

[2824] 실시예 235. N-(6-(2-카르바모일-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸

프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2825] 

[2826] 중간체 85 (7.5 mg, 0.01 mmol), (6-메톡시피리딘-2-일)보론산 (6.2 mg, 0.040 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (0.9 mg, 1.01 μmol)를 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (1.5 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (9 μL, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 퍼징하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 실시예 235 (4.1 mg, 50%)를 수득하였다.

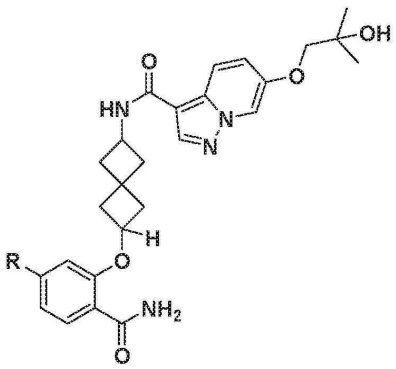
[2827] MS (ESI) m/z: 586.2 $(M+H)^+$.

[2828] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J=3.2 Hz, 2H), 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 4H), 7.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.19 (t, J=9.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2829] 분석용 HPLC 1.696분 (방법 A) 및 1.649분 (방법 B), 순도 96%.

[2830] 표 10 중 하기 실시예를, 적절한 보론산/보로네이트 에스테르/칼륨 트리플루오로보레이트를 사용하여 실시예 235에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 보다 긴 시간 및 보다 높은 온도를 반응을 일으키는데 사용할 수 있었다. 마이크로웨이브 조건 (30분 동안 120℃)을 또한 사용하였다. 다양한 보호기를 적절한 시약, 예컨대 TFA 및 TMSI에 의해 탈보호하였다.

[2831] 표 10

[2832] 

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
236		*N*-(6-(5-(6-아미노피리딘-2-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	571.0	A: 1.416	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.45 (br. s., 2H), 8.29 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 4H), 7.47 (br. s., 1H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 5.00 - 4.81 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.19 (br. s., 2H), 1.22 (s, 6H)
237		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	556.2	A: 1.411 B: 1.152	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.70 (br. s., 1H), 8.42 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 8.33 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=17.5, 8.9 Hz, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.41 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.94 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.40 - 2.10 (m, 5H), 1.21 (s, 6H)

[2833]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
238		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	653.2	A: 1.867 B: 1.881	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=10.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.36 (m., 2H), 7.27 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.02 - 6.02 (m, 1H), 5.00 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.87 (q, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.57 (m., 1H), 2.35 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)
239		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	585.3	A: 1.759 B: 1.757	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 8.29 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 2H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.22 (br. s., 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.99 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.42 (m., 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.35 (m., 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2834]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
240		*N*-((6-((4-카르바모일-3'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	571.2	A: 1.428 B: 1.412	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 8.30 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.82 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.96 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.44 (br. s., 2H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m., 1H), 2.35 (m., 1H), 2.26 (ddd, *J*=18.9, 11.5, 7.1 Hz, 2H), 2.17 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 6H)
241		*N*-((6-((4-카르바모일-3'-(디플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	605.1	A: 1.742 B: 1.772	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, *J*=4.1 Hz, 2H), 8.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 3H), 7.71 - 7.56 (m, 4H), 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.00 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (m., 1H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2835]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
242		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	573.2	A: 1.855 B: 1.815	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.46 (m, 5H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.00 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (m., 1H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)
243		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	623.3	A: 1.889 B: 1.885	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 8.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (br. s., 2H), 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.35 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2836]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
244		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	580.2	A: 1.655 B: 1.650	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J*=12.4, 8.1 Hz, 2H), 7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.02 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (dd, *J*=11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.35 (m., 1H), 2.30 - 2.11 (m, 4H), 1.22 (s, 6H)
245		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(메톡시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	598.9	A: 1.674 B: 1.639	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (br. s., 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.49 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=18.6, 8.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.99 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.17 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2837]

실시 예	R	명칭	MS $(M+H)^+$	HPLC 방법; RT (분)	^{1}H NMR
246		*N*-(6-((3'-(5-아미노-4-시아노-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	675.3	A: 1.522 B: 1.486	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 8.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.77 (m., 1H), 2.35 (m., 1H), 2.29 - 2.09 (m, 7H), 1.21 (s, 6H)
247		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	585.2	A: 1.404 B: 1.398	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.29 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.60 (s., 2H), 4.39 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.78 (m., 1H), 2.36 (m., 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.18 (t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2838]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
248		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(6-클로로피리딘-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	590.4	A: 1.663 B: 1.644	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.44 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.96 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)
249		3-(((((4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산	700.2	A: 1.236 B: 1.422	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 4H), 7.49 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.77 (m., 1H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)

[2839]

실시 예	R	명칭	MS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
250		*tert*-부틸 3-(((((4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판노에이트		A: 1.854 B: 1.817	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 8.32 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 4H), 7.49 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.96 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)
251		5-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-프로필-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	658.5	A: 1.580 B: 1.566	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.37 (m, 2H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.25 (q, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.29 - 2.11 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)

[2840]

실시예	R	명칭	MS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
252		*N*-(6-((3'-(아미노메틸)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	584.4	A: 1.097 B: 1.097	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.45 - 8.38 (m, 2H), 8.35 (br. s., 1H), 8.06 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (br. s., 2H), 7.57 (br. s., 1H), 7.47 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 2H), 3.88 (br. s., 2H), 2.77 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.16 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)
253		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	598.3	A: 1.576 B: 1.720	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.41 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 8.30 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.42 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.03 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.34 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)

[2841]

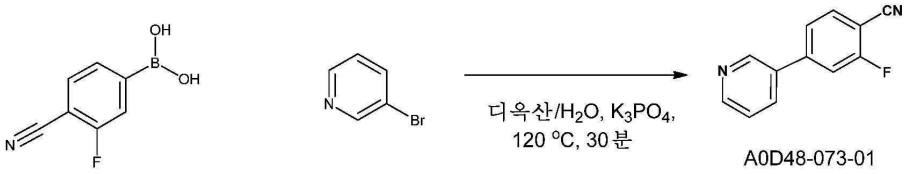
실시예	R	명칭	MS ($M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
254		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-시아노-5'-니트로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	625.3	A: 1.674 B: 1.646	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 - 8.62 (m, 3H), 8.42 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 2H), 7.49 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.33 - 1.14 (m, 6H)
255		4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,5-디카르복실산	643.4	A: 0.770 B: 1.199	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.02 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.75 (br. s., 1H), 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (dd, *J*=11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.18 (t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2842]

[2843] 실시예 256. N-(6-(2-카르바모일-5-(피리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2844]

[2845] 실시예 256A. 2-플루오로-4-(피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조.

[2846] 

[2847] 실시예 256A (63 mg, 87%)를 상업적으로 입수가능한 2-브로모피리미딘 대신에 3-브로모피리딘을 사용하여 실시예 222A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2848] MS(ESI) m/z: 198.9.

[2849] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 - 8.84 (m, 1H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.75 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H).

[2850] 실시예 256.

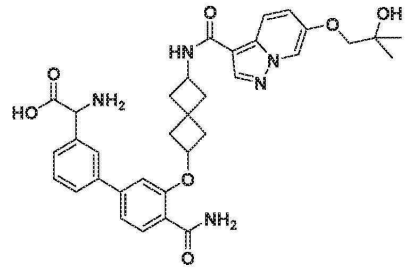
[2851] 실시예 256 (3.6 mg, 21%)을 상업적으로 입수가능한 2-플루오로-3-메톡시벤조니트릴 대신에 2-플루오로-4-(피리딘-3-일)벤조니트릴을 사용하고, 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용하여 실시예 208과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2852] MS (ESI) m/z: 556.1 $(M+H)^+$.

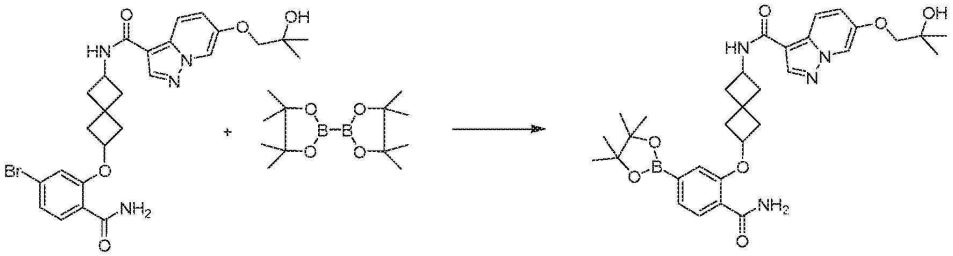
[2853] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 2H), 7.53 (dd, J=7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.01 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.30 - 2.11 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[2854] 분석용 HPLC RT= 1.373분 (방법 A) 및 1.174분 (방법 B), 순도 98%.

[2855] 실시예 257. 2-아미노-2-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산의 제조

[2856] 

[2857] 실시예 257A. N-(6-(2-카르바모일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조.

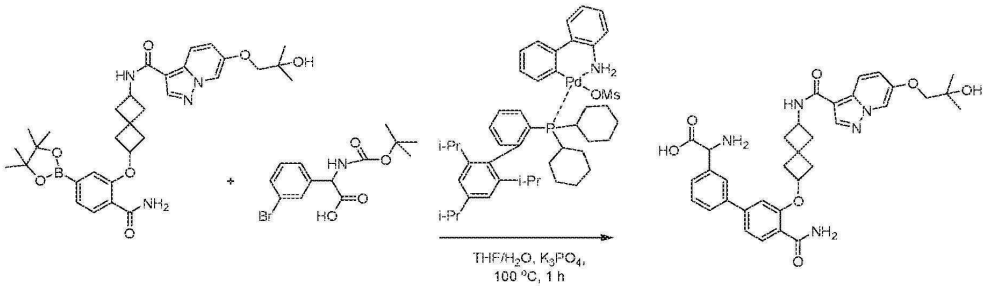
[2858] 

[2859] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 85A (20 mg, 0.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보

롤란) (15 mg, 0.06 mmol), 아세트산칼륨 (15 mg, 0.15 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (2.1 mg, 2.5 μmol)의 혼합물을 N_2로 퍼징하였다. 반응물을 100℃에서 2.5시간 동안에 이어서 80℃에서 계속 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 정제 없이 사용하였다.

[2860] MS (ESI) m/z: 605.2 $(M+H)^+$.

[2861] 실시예 257.



[2862]

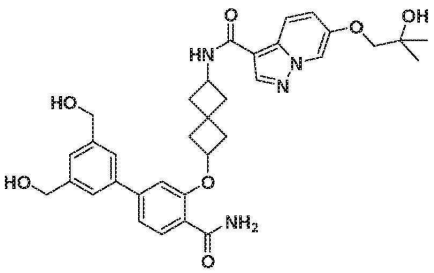
[2863] 실시예 257A (10 mg, 0.02 mmol), (3-브로모페닐)[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아세트산 (16.4 mg, 0.05 mmol), 인산, 칼륨 염 (3M) (40 μL, 0.12 mmol) 및 THF (1.5 mL)의 조 용액의 절반을 함유하는 반응 혼합물을 N_2로 퍼징하였다. Pd-XPhos G3 (1.1 mg, 1.2 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 TFA:CH_2Cl_2 1:1 (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 257 (3.1 mg, 29%)을 수득하였다.

[2864] MS (ESI) m/z: 626.1 $(M+H)^+$.

[2865] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J=9.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.78 (m., 1H), 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 5H), 1.30 - 1.16 (m, 6H).

[2866] 분석용 HPLC RT= 1.132분 (방법 A) 및 1.229분 (방법 B), 순도 96%.

[2867] 실시예 258. N-(6-((4-카르바모일-3',5'-비스(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2868]

[2869] 실시예 258 (5.2 mg, 48%)을 상업적으로 입수가능한 (3-브로모페닐)[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아세트산 대신에 (5-브로모-1,3-페닐렌)디메탄올을 사용하여 실시예 257와 유사한 방식으로 제조하였다.

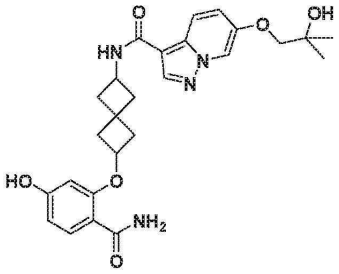
[2870] MS (ESI) m/z: 615.2 $(M+H)^+$.

[2871] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J=7.6 Hz, 2H), 8.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=19.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.31 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.8 Hz, 4H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H),

2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.12 (m, 5H), 1.27 - 1.16 (m, 6H).

[2872] 분석용 HPLC RT= 1.199분 (방법 A) 및 1.179분 (방법 B), 순도 93%.

[2873] 실시예 259. N-(6-(2-카르바모일-5-히드록시페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2874]

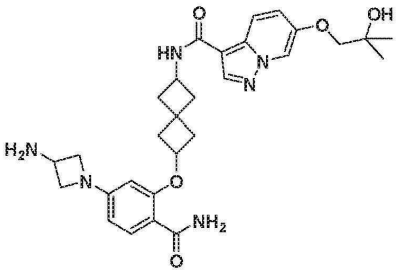
[2875] 실시예 259 (0.8 mg, 7%)를, 상업적으로 입수가능한 (3-브로모페닐)[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아세트산 대신에 부산물로서의 3-(아미노메틸)-5-브로모벤조산을 사용하여 실시예 257과 유사한 방식으로 제조된 5-(아미노메틸)-4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산의 제조시 부산물로서 단리하였다.

[2876] MS (ESI) m/z: 495.5 $(M+H)^+$.

[2877] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.27 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 6.40 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.70 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.23 (s, 6H)

[2878] 분석용 HPLC RT= 1.108분 (방법 A) 및 1.141분 (방법 B), 순도 95%.

[2879] 실시예 260. N-(6-(5-(3-아미노아제티딘-1-일)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA의 제조



[2880]

[2881] 실시예 260 (1.0 mg, 8%)을 상업적으로 입수가능한 1-메틸 피페라진 대신에 3-N-Boc-아미노-아제티딘을 사용하고, 중간체 85A 대신에 중간체 85를 사용하여 실시예 224와 유사한 방식으로 제조하였다. Boc 기를 CH_2Cl_2 중 1:1 TFA를 사용하여 실온에서 0.5시간 동안 탈보호하였다.

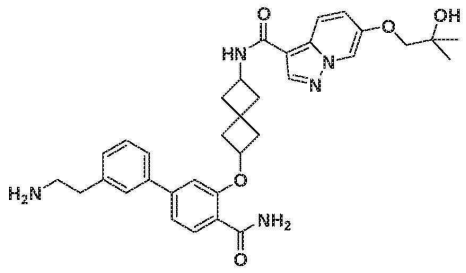
[2882] MS (ESI) m/z: 549.4 $(M+H)^+$.

[2883] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J=4.6 Hz, 4H), 8.27 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.12 (m, 5H), 7.06 (br. s., 1H), 6.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J=7.9 Hz, 3H), 3.88 (br. s., 2H), 3.80 (s, 2H), 2.74 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.27 - 2.13 (m, 4H), 1.23 (s, 6H).

[2884] 분석용 HPLC RT= 1.001분 (방법 A) 및 0.964분 (방법 B), 순도 94%.

[2885] 실시예 261. N-(6-((3'-(2-아미노에틸)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히

드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2886]

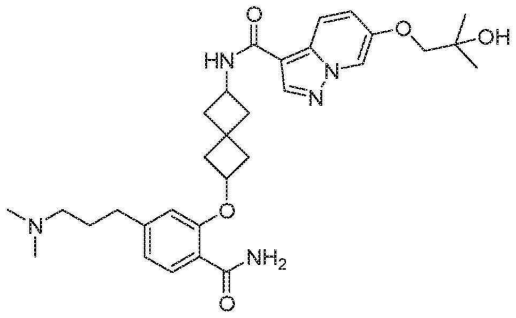
[2887] 실시예 261 (2.7 mg, 22%)을 상업적으로 입수가능한 (3-브로모페닐)[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아세트산 대신에 tert-부틸 3-브로모페네틸카르바메이트를 사용하여 실시예 257와 유사한 방식으로 제조하였다. Boc 기를 실온에서 0.5시간 동안 CH_2Cl_2 중 1:1 TFA를 사용하여 탈보호하였다.

[2888] MS (ESI) m/z: 598.6 $(M+H)^+$.

[2889] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J=9.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 4.98 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.99 - 2.72 (m, 4H), 2.42 - 2.12 (m, 5H), 1.22 (s, 6H).

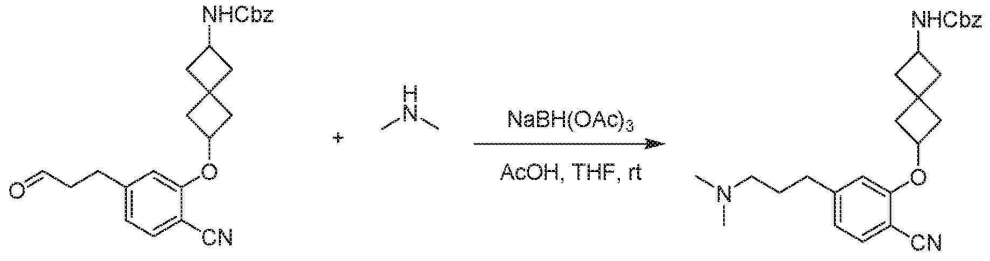
[2890] 분석용 HPLC RT= 1.123분 (방법 A) 및 1.200분 (방법 B), 순도 93%.

[2891] 실시예 262. N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2892]

[2893] 실시예 262A. 벤질 벤질 (6-(2-시아노-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.



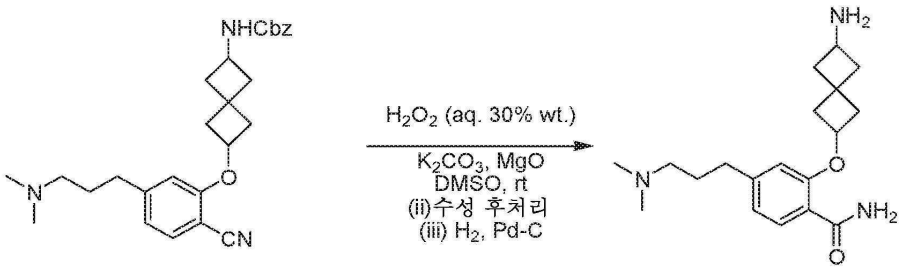
[2894]

[2895] 무수 THF (3 mL) 중 중간체 84 (50 mg, 0.119 mmol), 디메틸아민 (THF 중 2 M) (0.24 mL, 0.478 mmol) 및 아세트산 (0.014 mL, 0.239 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (152 mg, 0.717 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (수성 포화; ~ 0.5 mL)에 의해 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 K_2CO_3 (수성 포화; 25 mL)로 희석하고; 유기 상을 분리하고, 물 (1x25 mL), 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 실시예 262A (39 mg, 73% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[2896] MS (ESI) m/z: 448.1 $(M+H)^+$.

[2897] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.66 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 3H), 2.56 - 2.40 (m, 3H), 2.29 (br d, J=9.6 Hz, 6H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.82 (br s, 2H), 1.27 (s, 6H).

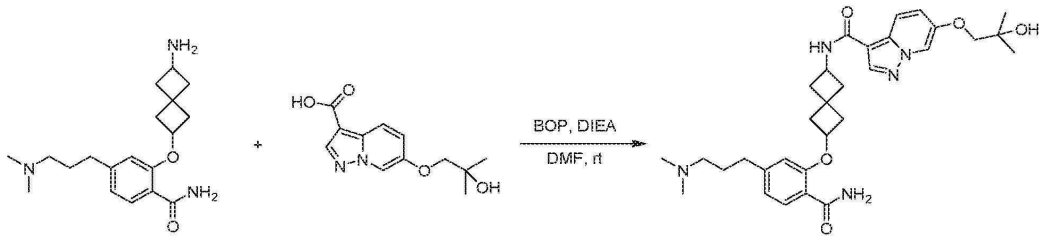
[2898] 실시예 262B. 벤질 벤질 (6-(2-시아노-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[2899] 

[2900] 중간체 84A (39 mg, 0.087 mmol)를 DMSO (2.0 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (36 mg, 0.261 mmol) 및 산화마그네슘 (17.56 mg, 0.436 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물에 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.098 mL, 0.959 mmol)를 5분 동안 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가량의 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.098 mL, 0.959 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, HCl (1 M 수성) (1.39 mL, 1.394 mmol)로 켄칭하고, Na_2CO_3 (포화, 수성 1x25 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 물질을 THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 중에 용해시키고, TEA (0.06 mL, 0.436 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10wt%.) (9.3 mg, 8.71 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 262B (28 mg, 97% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[2901] MS (ESI) m/z: 332.1 $(M+H)^+$.

[2902] 실시예 262.

[2903] 

[2904] 실시예 262B (14 mg, 0.042 mmol) 및 중간체 2 (11.6 mg, 0.046 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.037 mL, 0.211 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (20.6 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 262 (7.3 mg, 31% 수율)를 수득하였다.

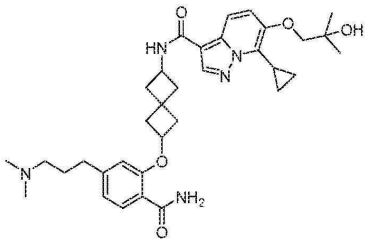
[2905] MS (ESI) m/z: 564.0 $(M+H)^+$.

[2906] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.23 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.75 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.55 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.70 - 1.60

(m, 2H), 1.17 (s, 10H).

[2907] 분석용 HPLC RT= 1.352분 (방법 A) 및 1.165분 (방법 B), 순도 100%.

[2908] 실시예 263. N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(디메틸아미노)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2909]

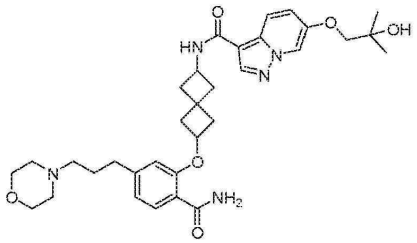
[2910] 실시예 263 (6.4 mg, 22% 수율)을 중간체 2 대신에 중간체 4를 사용하고, 실시예 262B와 커플링하여 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2911] MS (ESI) m/z: 604.3 $(M+H)^+$.

[2912] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) 8.48 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 6.85 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.79 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.47 (br s, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.70 (quin, J=7.3 Hz, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

[2913] 분석용 HPLC RT= 1.224분 (방법 A) 및 1.206분 (방법 B), 순도 87%.

[2914] 실시예 264. 제조예 N-(6-(2-카르바모일-5-(3-모르폴리노프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드



[2915]

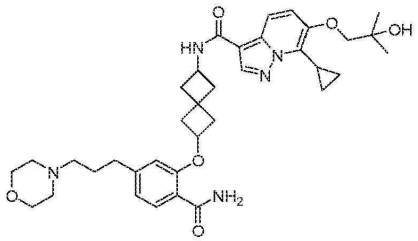
[2916] 실시예 264 (2.4 mg, 6% 수율)를 디메틸아민 대신에 모르폴린을 사용하고, 중간체 2와 커플링하여 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2917] MS (ESI) m/z: 606.4. $(M+H)^+$.

[2918] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) 8.42 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.72 (br s, 1H), 2.60 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.32 (br s, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

[2919] 분석용 HPLC RT= 1.038분 (방법 A) 및 1.311분 (방법 B), 순도 94%.

[2920] 실시예 265. 제조예 N-(6-(2-카르바모일-5-(3-모르폴리노프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드



[2921]

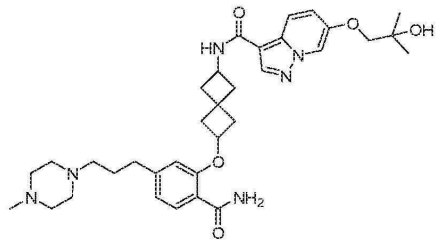
[2922] 실시예 265 (1.3 mg, 3% 수율)를 디메틸아민 대신에 모르폴린을 사용하고, 중간체 4와 커플링하여 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2923] MS (ESI) m/z: 646.3. $(M+H)^+$.

[2924] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.21 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.41 (br d, J=10.1 Hz, 2H), 6.82 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.75 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (br s, 3H), 2.69 (br s, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 2.28 (br s, 5H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.44 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.07 - 0.95 (m, 2H).

[2925] 분석용 HPLC RT= 1.470분 (방법 A) 및 1.226분 (방법 B), 순도 100%.

[2926] 실시예 266. 제조예 N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드



[2927]

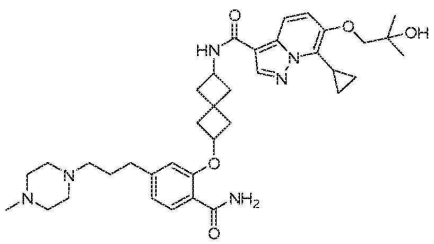
[2928] 실시예 266 (2.4 mg, 6% 수율)을 디메틸아민 대신에 피페라진을 사용하고, 중간체 2와 커플링하여 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2929] MS (ESI) m/z: 619.2. $(M+H)^+$.

[2930] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.79 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.86 (br d, J=22.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.63 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.87 (br s, 2H), 1.21 (s, 6H).

[2931] 분석용 HPLC RT= 1.158분 (방법 A) 및 1.042분 (방법 B), 순도 97%.

[2932] 실시예 267. N-(6-(2-카르바모일-5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드



[2933]

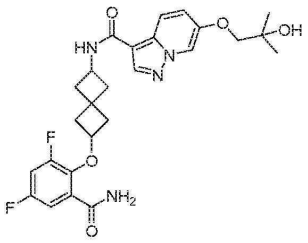
[2934] 실시예 267 (1.3 mg, 3% 수율)을 디메틸아민 대신에 피페라진을 사용하고, 중간체 4와 커플링하여 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2935] MS (ESI) m/z: 659.1. $(M+H)^+$.

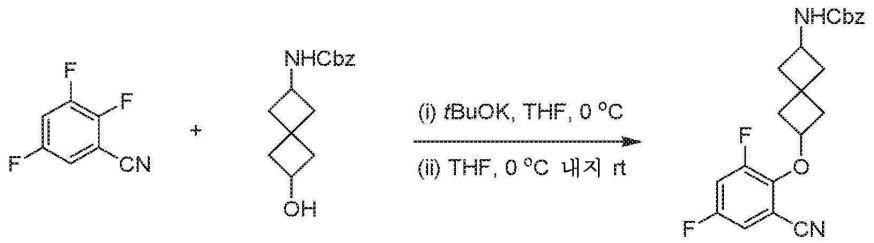
[2936] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 6.85 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.35 (br d, J=10.9 Hz, 5H), 2.27 - 2.20 (m, 5H), 2.17 - 2.09 (m, 6H), 1.70 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 1.49 (br d, J=3.7 Hz, 3H), 1.24 (s, 5H), 1.09 - 1.03 (m, 2H).

[2937] 분석용 HPLC RT= 1.400분 (방법 A) 및 1.264분 (방법 B), 순도 84%.

[2938] 실시예 268. N-(6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[2939] 

[2940] 실시예 268A. 벤질 (6-(2-시아노-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조.

[2941] 

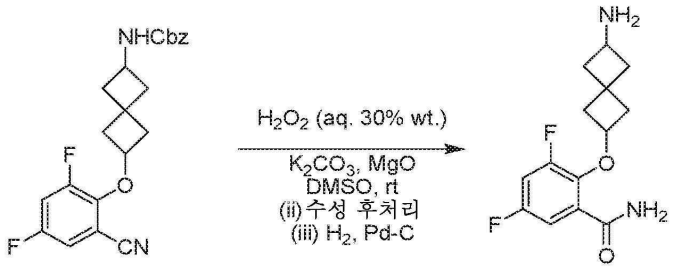
[2942] 벤질 (6-히드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트 중간체 1 (100 mg, 0.383 mmol)을 무수 THF (3.0 mL)에 용해새키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡시드 (45.1 mg, 0.402 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 2,3,5-트리플루오로벤조니트릴 (0.11 mL, 0.957 mmol)을 첨가하고, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.2 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/헥산 구배; ~40% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 실시예 268A (32 mg, 21% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2943] MS (ESI) m/z: 399.0 $(M+H)^+$.

[2944] 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (s, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (quind, J=7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 2.54 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 3H), 1.98 (br t, J=10.3 Hz, 1H), 1.90 (br t, J=9.8 Hz, 1H).

[2945] ^{19}F-NMR: (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -114.18 (br s, 1F), -122.49 (br s, 1F).

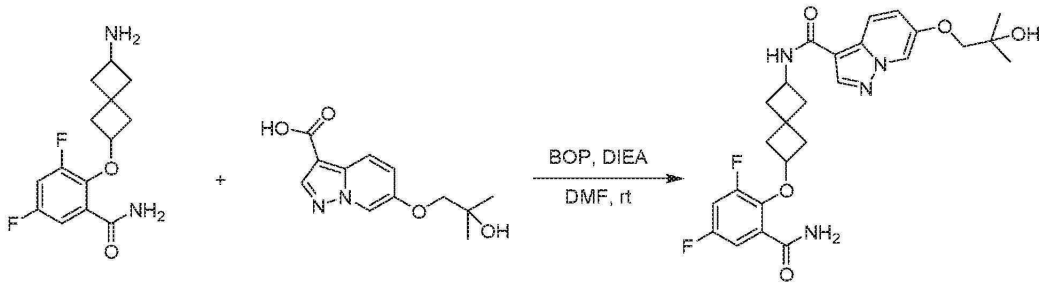
[2946] 실시예 268B. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈아미드의 제조.

[2947] 

[2948] 실시예 268A (32 mg, 0.080 mmol)를 DMSO (2.0 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (33.3 mg, 0.241 mmol) 및 산화마그네슘 (16.2 mg, 0.402 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물에 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.180 mL, 1.77 mmol)를 5분 동안 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가량의 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.180 mL, 1.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, HCl (1 M 수성) (1.29 mL, 1.285 mmol)으로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 NHCbz 보호된 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수득된 물질을 THF (2 mL)에 이어서 MeOH (2 mL)에 용해시키고, TEA (0.056 mL, 0.402 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10wt%.) (8.6 mg, 8.0 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 268B (21 mg, 93% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[2949] MS (ESI) m/z: 283.0 $(M+H)^+$.

[2950] 실시예 268.

[2951] 

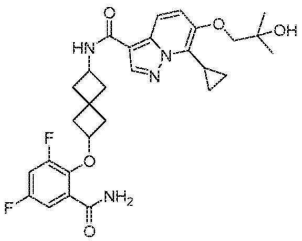
[2952] 실시예 268B (10.5 mg, 0.037 mmol) 및 중간체 2 (10.2 mg, 0.041 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.032 mL, 0.186 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (18.1 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 268 (12.0 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

[2953] MS (ESI) m/z: 515.2 $(M+H)^+$.

[2954] 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 2H), 8.25 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.46 (ddd, J=11.1, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.7, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.54 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.33 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.11 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 2.06 (br t, J=9.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H).

[2955] 분석용 HPLC RT = 1.485분 (방법 A) 및 1.501분 (방법 B), 순도 = 98%.

[2956] 실시예 269. N-(6-(2-카르바모일-4,6-디플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2957]

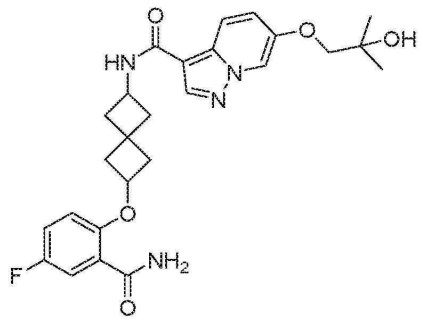
[2958] 실시예 269 (8.4 mg, 41% 수율)를 중간체 2 대신에 중간체 4를 사용하여 실시예 268과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2959] MS (ESI) m/z: 555.3 $(M+H)^+$.

[2960] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 2.05 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 1.45 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.07 - 1.00 (m, 2H).

[2961] 분석용 HPLC RT = 1.687분 (방법 A) 및 1.694분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2962] 실시예 270. N-(6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2963]

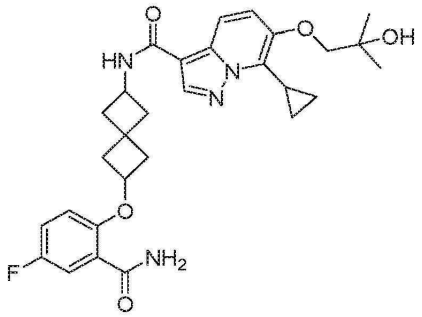
[2964] 실시예 270 (9.4 mg, 39% 수율)을 상업적으로 입수가능한 2,3,5-트리플루오로벤조니트릴 대신에 2,5-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 268과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2965] MS (ESI) m/z: 497.0 $(M+H)^+$.

[2966] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 - 8.38 (m, 2H), 8.30 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.51 (dd, J=9.4, 3.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.74 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.69 (br dd, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 4H), 1.20 (s, 6H).

[2967] 분석용 HPLC RT = 1.403분 (방법 A) 및 1.429분 (방법 B), 순도 = 98%.

[2968] 실시예 271. N-(6-(2-카르바모일-4-플루오로페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2969]

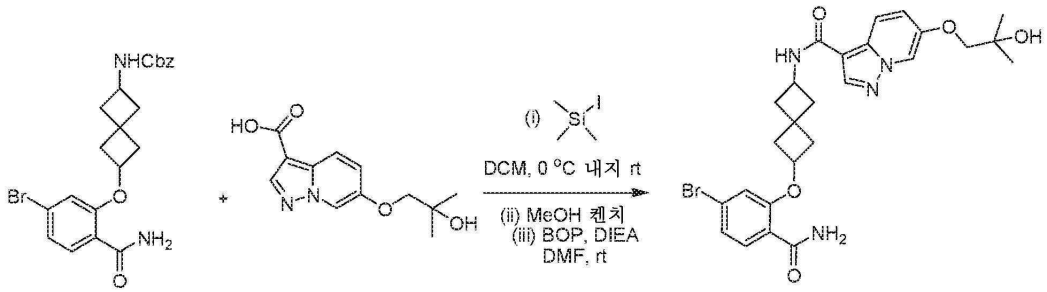
[2970] 실시예 271 (8.5 mg, 33% 수율)을 상업적으로 입수가능한 2,3,5-트리플루오로벤조니트릴 대신에 2,5-디플루오로벤조니트릴을 사용하고, 중간체 2 대신에 중간체 4을 사용하여 실시예 268과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2971] MS (ESI) m/z: 537.3 $(M+H)^+$.

[2972] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.52 (dd, J=9.3, 3.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.28 (td, J=8.4, 3.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.70 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

[2973] 분석용 HPLC RT = 1.621분 (방법 A) 및 1.603분 (방법 B), 순도 = 98%.

[2974] 실시예 272. N-(6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2975]

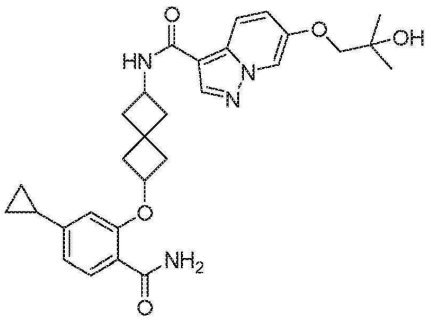
[2976] 중간체 85B (100 mg, 0.218 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아이오도트리메틸실란 (0.09 mL, 0.653 mmol)을 질소 기체 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 30분 동안 펌핑하였다. 수득된 잔류물을 무수 DMF (2.5 mL) 중에 용해시키고, DIEA (0.19 mL, 1.089 mmol), 중간체 2 (60 mg, 0.239 mmol) 및 BOP (125 mg, 0.283 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (수성 포화)로 켄칭하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 272 (17.3 mg, 14% 수율)를 수득하였다.

[2977] MS (ESI) m/z: 557.0 $(M+H)^+$.

[2978] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.27 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.84 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=16.1, 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.72 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (br dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

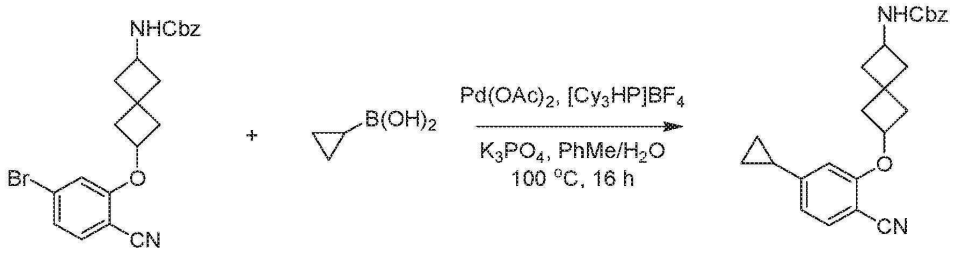
[2979] 분석용 HPLC RT = 1.606분 (방법 A) 및 1.610분 (방법 B), 순도 = 100%.

[2980] 실시예 273. N-(6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2981]

[2982] 실시예 273A. 벤질 (6-(2-시아노-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



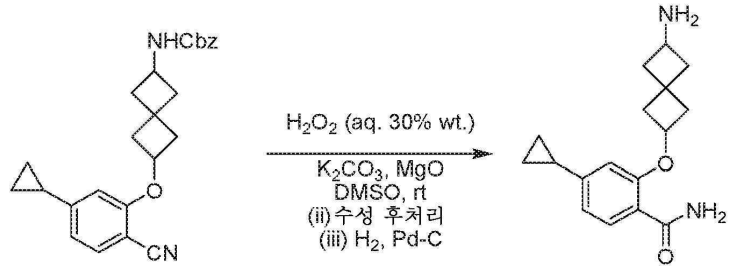
[2983]

[2984] 중간체 85A (100 mg, 0.227 mmol), 시클로프로필보론산 (78 mg, 0.906 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (2.5 mg, 0.011 mmol), 트리시클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (8.3 mg, 0.023 mmol) 및 인산, 칼륨 염 (144 mg, 0.680 mmol)을 압력 바이알에 넣고, 혼합물을 탈기 (3x Ar/진공)하였다. 이어서, PhMe (3.0 mL) 및 물 (0.3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하였다. 그 후, 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 첨가하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/헥산 구배; ~55% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 실시예 273A (79 mg, 87% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[2985] MS (ESI) m/z: 403.1 $(M+H)^+$.

[2986] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 5H), 6.62 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.65 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (tt, J=8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H).

[2987] 실시예 273B. 2-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-4-시클로프로필벤즈아미드의 제조



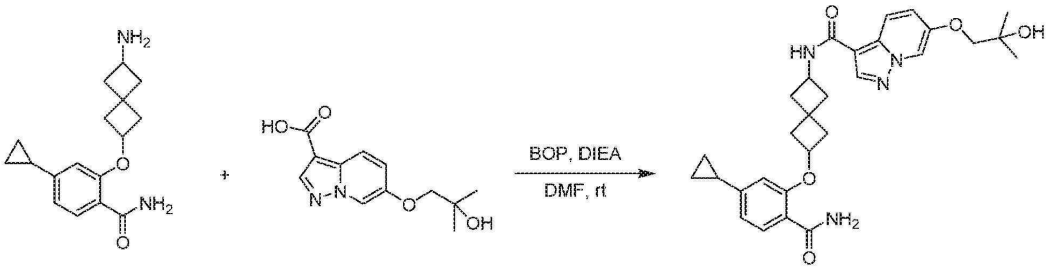
[2988]

[2989] 실시예 273A (79 mg, 0.196 mmol)를 DMSO (3.0 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (81 mg, 0.589 mmol) 및 산화마그네슘 (40 mg, 0.981 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물에 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.441 mL, 4.32 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가량의 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.44 mL, 4.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, HCl (1 M 수성) (3.14 mL, 3.14 mmol)으로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 물질을 THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.41 mL, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, 탄소 상 팔라듐 (10wt%.) (21 mg, 0.020 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 농축시켜 실시예 273B (50 mg, 89% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[2990] MS (ESI) m/z: 287.1 $(M+H)^+$.

[2991] 실시예 273.



[2992]

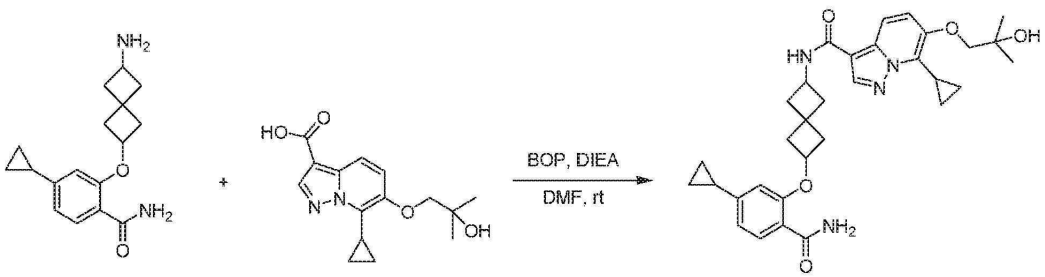
[2993] 실시예 219B (25 mg, 0.087 mmol) 및 중간체 2 (22 mg, 0.087 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.08 mL, 0.437 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (42.5 mg, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 273 (11.4 mg, 25% 수율)을 수득하였다.

[2994] MS (ESI) m/z: 519.1 $(M+H)^+$.

[2995] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.27 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.53 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 2H).

[2996] 분석용 HPLC RT = 1.555분 (방법 A) 및 1.508분 (방법 B), 순도 = 99%.

[2997] 실시예 274. N-(6-(2-카르바모일-5-시클로프로필페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[2998]

[2999] 실시예 274 ((10.0 mg, 20% 수율)를 중간체 2 대신에 중간체 4를 사용하여 실시예 273과 유사한 방식으로 제조하였다.

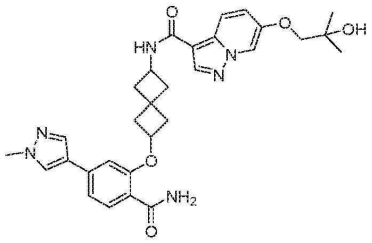
[3000] MS (ESI) m/z: 559.1 $(M+H)^+$.

[3001] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=9.8 Hz, 3H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.82 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.37 (sxt, J=8.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.73 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.64 -

2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).

[3002] 분석용 HPLC RT = 1.770분 (방법 A) 및 1.791분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3003] 실시예 275. N-(6-(2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3004]

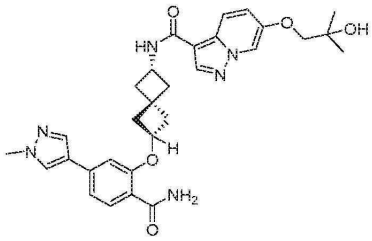
[3005] 실시예 275 (26.6 mg, 36% 수율)를 상업적으로 입수가능한 시클로프로필보론산 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 274와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3006] MS (ESI) m/z: 559.1 $(M+H)^+$.

[3007] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.27 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.90 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.59 (dt, J=11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

[3008] 분석용 HPLC RT = 1.232분 (방법 A) 및 1.297분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3009] 실시예 276. N-((aR)-6-(2-카르바모일-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3010]

[3011] 실시예 275 (21 mg, 0.038 mmol)를 키랄 SFC (기기: 워터스 100 정제용 SFC; 칼럼: 키랄셀 OD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 50% CO_2/50% 메탄올-0.1% DEA (등용매), 유량 조건: 100 mL/분, 120 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm)를 사용하여 분리하였다. 제2 피크를 4.41분에서 수집하고, 농축하여 실시예 276 (5.0 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[3012] MS (ESI) m/z: 559.1 $(M+H)^+$. ee = 98%.

[3013] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.89 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (d, J=4.9 Hz, 2H), 2.79 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

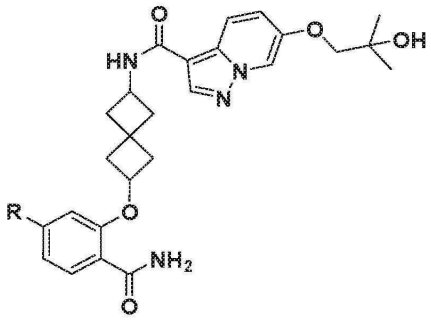
[3014] 분석용 HPLC RT = 1.248분 (방법 A) 및 1.306분 (방법 B), 순도 = 96%.

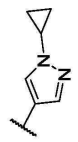
[3015] 표 11 중 하기 실시예를 적절한 보론산/보로네이트 에스테르/칼륨 트리플루오로보레이트를 사용하여 실시예 235의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 보다 긴 시간 및 보다 높은 온도를 반응을 일으키

는데 사용하였다. 마이크로웨이브 조건 (30분 동안 120℃)을 또한 사용하였다. 적절한 경우에, 불포화 모이어티의 수소화를 THF 중 H_2/Pd-C를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양항 조건을 사용하여 수행하였다. 다양한 보호기를 적절한 시약, 예컨대 TFA, HCl 및 TMSI에 의해 탈보호하였다.

[3016] 표 11

[3017]



실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
277		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	585.2	A: 1.438 B: 1.411	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.24 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (dt, J=7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.08 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 2H)

[3018]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
278		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	629.1	A: 1.432 B: 1.425	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.26 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.91 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.34 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)
279		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-피라졸-4-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	617.2	A: 1.276 B: 1.279	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 8.28 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (br d, J=5.7 Hz, 2H), 7.27 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.24 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.92 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.80 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)

[3019]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
280		3-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-4,4'-디카르복스아미드	616.1	A: 1.276 B: 1.277	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.28 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.89 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.38 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.00 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.52 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.77 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)
281		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	659.9	A: 1.56 B: 1.104	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.49 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.26 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.91 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 7H), 2.75 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.41 (br s, 4H), 2.35 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)

[3020]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
282		에틸 2-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세테이트	641.0	A: 1.802 B: 1.810	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.5 Hz, 3H), 7.53 (br s, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.95 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.56 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.27 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.23 (br dd, J=11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.16 (br t, J=9.9 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.20 - 1.16 (m, 3H)
283		*N*-(6-((4-카르바모일-3',4',5'-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	609.3	A: 1.907 B: 1.869	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.34 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.99 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)

[3021]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
284		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비 페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	633.2	A: 1.421 B: 1.378	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.93 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.99 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.76 (br dd, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.28 (br dd, J=11.1, 6.9 Hz, 1H), 2.23 (br dd, J=11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.16 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3022]

[3023]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
285		*N*3-(2-(디메틸아미노)에틸)-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	669.2	A: 1.143 B: 1.121	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.58 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.37 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.97 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.40 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.18 - 2.11 (m, 2H)
286		*N*-(6-((4-카르바모일-4'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	633.1	A: 1.429 B: 1.431	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.29 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.39 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.99 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.57 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.25 (br t, J=16.7 Hz, 2H), 2.16 (br t, J=9.9 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3024]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
287		3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-N3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	612.4	A: 1.333 B: 1.342	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (br t, J=7.1 Hz, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.98 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.82 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.77 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 2.57 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (br dd, J=11.6, 7.3 Hz, 1H), 2.16 (br t, J=9.6 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3025]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
288		*N*-(6-((3'-(3-아미노프로폭시)-4-카르바모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	628.2	A: 1.221 B: 1.223	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.98 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (br t, J=6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (br t, J=9.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.77 (br s, 4H), 1.21 (s, 6H)
289		3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	598.2	A: 1.258 B: 1.241	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.99 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.58 (br dd, J=11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.28 (br dd, J=11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.23 (br dd, J=11.7, 6.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
290		(*E*)-*N*-(6-(2-카르바모일-5-(4-히드록시부트-1-엔-1-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	549.2	A: 1.249 B: 1.240	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.28 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.07 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.51 - 6.37 (m, 2H), 4.83 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (q, J=6.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.36 (q, J=6.5 Hz, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)
291		(*E*)-3-(4'-카르바모일-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴산	625.0	A: 1.439 B: 1.597	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.71 (br d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J*=15.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 5.01 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.78 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.58 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.28 (br dd, *J*=11.1, 6.9 Hz, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3026]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
292		4-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	616.2	A: 1.439 B: 1.355	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.29 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 4H), 7.73 (br s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.40 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 7.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.99 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (br dd, J=11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.21 (s, 6H)
293		3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-*N*3-(2-메톡시에틸)-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	656.1	A: 1.489 B: 1.488	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.38 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.98 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.57 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.25 (ddd, J=23.3, 11.5, 6.7 Hz, 2H), 2.16 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3027]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
294		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	668.3	A: 1.443 B: 1.447	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 8.28 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.34 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 5.00 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.34 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J=22.8, 11.5, 6.6 Hz, 3H), 2.17 (br t, J=9.0 Hz, 2H), 1.21 (s, 8H)
295		4-플루오로-3'-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-*N*3-메틸-[1,1'-비페닐]-3,4'-디카르복스아미드	630.0	A: 1.492 B: 1.490	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (br d, J=11.9 Hz, 3H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.61 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.39 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.31 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.98 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.16 (d, J=4.9 Hz, 2H), 2.80 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.75 (br s, 1H), 2.56 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.26 (br dd, J=11.9, 6.4 Hz, 1H), 2.22 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)

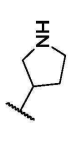
[3028]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
296		4'-카르바모일-3'-((6-((6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산	599.1	A: 1.434 B: 1.104	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.44 - 8.36 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.91 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.33 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.35 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.20 (s, 6H)
297		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-(*N*-(2-히드록시에틸)술파모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	678.4	A: 1.293 B: 1.279	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 7.35 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 4.98 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 4.37 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.40 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.27 (br dd, J=20.8, 10.9 Hz, 2H), 2.17 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

[3029]

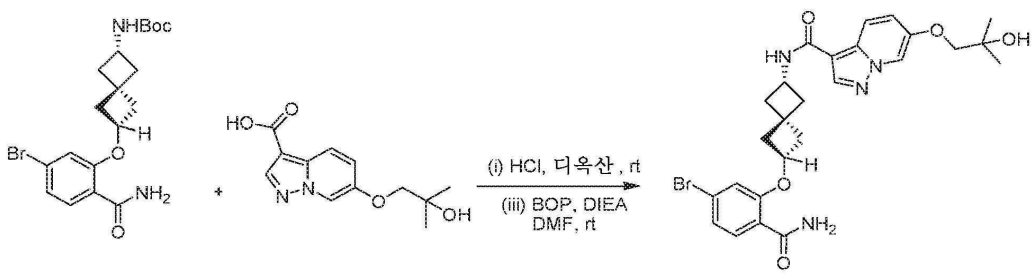
실시 예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
298		*N*-(6-((4-카르바모일-3'-술파모일-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	634.4	A: 1.299 B: 1.284	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.60 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.98 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.77 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 2.58 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.27 (ddd, J=23.0, 11.4, 7.0 Hz, 2H), 2.17 (br t, J=9.3 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)
299		*N*-(6-((4-카르바모일-4'-플루오로-3'-(1H-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	641.0	A: 1.142 B: 1.352	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=13.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.28 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.01 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.78 (br s, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 3H), 1.23 (s, 6H)

[3030]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
300		*N*-(6-(5-(3-아미노프로필)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	536.3	A: 1.206 B: 1.159	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.78 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (br s, 2H), 2.63 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.32 (br s, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.20 (s, 6H)
301		*N*-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-3-일)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	548.4	A: 0.982 B: 0.966	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.81 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.91 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 2.72 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)

[3031]

[3032] 실시예 302. N-((aR)-6-(5-브로모-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3033]

[3034] 중간체 87 (15 mg, 0.035 mmol)을 HCl (디옥산 중 4 M) (0.25 mL, 1.000 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 무수 DMF (1.5 mL)에 이어서 DIEA (0.03 mL, 0.176 mmol), 중간체 2 (9.7 mg, 0.039 mmol) 중에 현탁시키고, BOP (20.3 mg, 0.046 mmol)를 순차

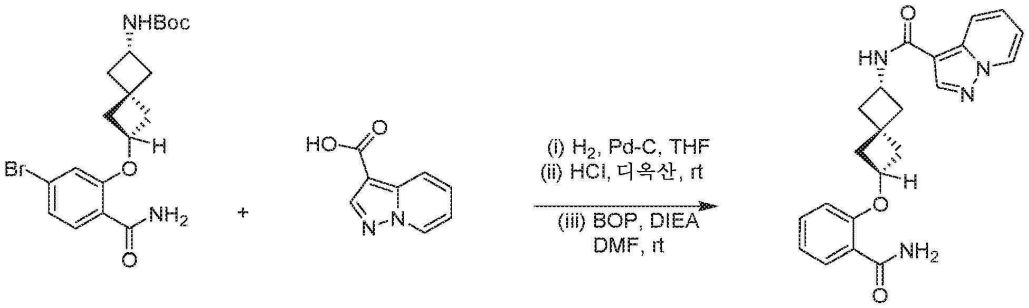
적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF 2 mL로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 302 (10.8 mg, 53% 수율)를 수득하였다.

[3035] MS (ESI) m/z: 557.2 $(M+H)^+$.

[3036] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.84 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.54 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).

[3037] 분석용 HPLC RT = 1.526분 (방법 A) 및 1.511분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3038] 실시예 303. N-((aR)-6-(2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3039]

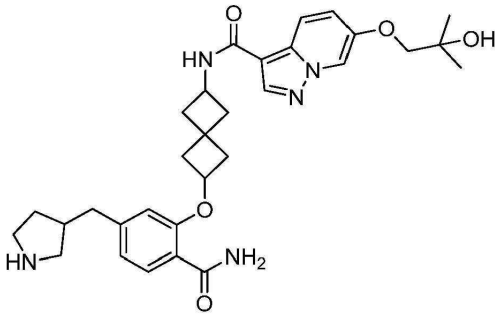
[3040] 중간체 87 (20 mg, 0.047 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)하고, Pd-C (5.0 mg, 4.70 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기 (3x 진공/N_2)하고, H_2 (1 atm; 풍선) 하에 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 막 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M) (0.25 mL, 1.0 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 무수 DMF (1.5 mL)에 이어서 DIEA (0.04 mL, 0.235 mmol), 중간체 1 (8.4 mg, 0.052 mmol) 중에 현탁시키고, BOP (27.0 mg, 0.061 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF 2 mL로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 303 (6.8 mg, 36% 수율)을 수득하였다.

[3041] MS (ESI) m/z: 391.0 $(M+H)^+$.

[3042] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.03 (dt, J=13.8, 7.0 Hz, 2H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.76 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.71 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.20 (br dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 3H).

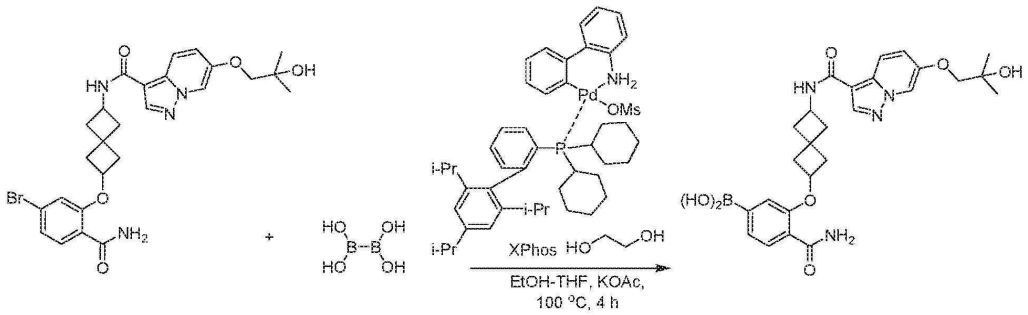
[3043] 분석용 HPLC RT = 1.308분 (방법 A) 및 1.282분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3044] 실시예 304. N-(6-(2-카르바모일-5-(피롤리딘-3-일메틸)페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3045]

[3046] 실시예 304A. (4-카르바모일-3-((6-(6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)페닐)보론산의 제조.

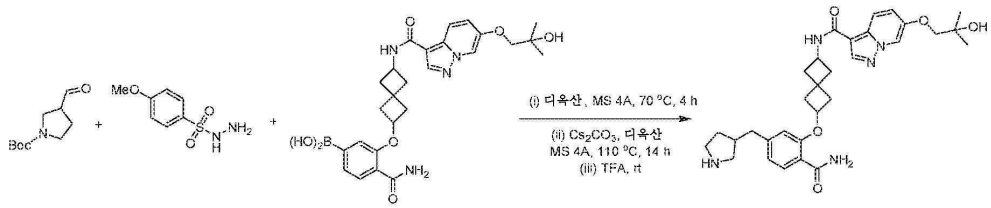


[3047]

[3048] 중간체 85 (75 mg, 0.135 mmol), 하이포이붕산 (36.2 mg, 0.404 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (2.6 mg, 5.38 μmol), Pd-XPhos G3 (2.3 mg, 2.69 μmol) 및 아세트산칼륨 (79 mg, 0.807 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, EtOH (2.0 mL), THF (1.0 mL) 및 에탄-1,2-디올 (0.045 mL, 0.807 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/N_2)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가량의 하이포이붕산 (36.2 mg, 0.404 mmol), Pd-XPhos G3 (2.3 mg, 2.69 μmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (2.57 mg, 5.38 μmol) 및 아세트산칼륨 (79 mg, 0.807 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)하였다. 이어서, 에탄-1,2-디올 (0.045 mL, 0.807 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF (2 mL)로 희석하고, 여과하고 (Pd-블랙을 제거함), 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL) 및 HCl (3 mL; 수성 1 M)로 연화처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 동결건조기 진공 하에 건조시켜 실시예 304A (56 mg, 80% 수율)를 연-회색 고체로서 수득하였다.

[3049] MS (ESI) m/z: 523.2 $(M+H)^+$.

[3050] 실시예 304.



[3051]

[3052] tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (64.1 mg, 0.322 mmol) 및 4-메톡시벤젠술포노히드라지드 (68.3 mg, 0.338 mmol)를 무수 디옥산 (3.0 mL) 중에 용해시키고, 활성화된 MS 4Å (30 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)한 다음, N_2 하에 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, N_2 하에 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실시예 304A (56 mg, 0.107 mmol), 탄산세슘 (157 mg, 0.482 mmol) 및 활성화된 MS 4Å (30 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기 (3x 진공/N_2)하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 14시간 동안 교반하였다 (주의: 질소 기체가 반응 동안 생성되

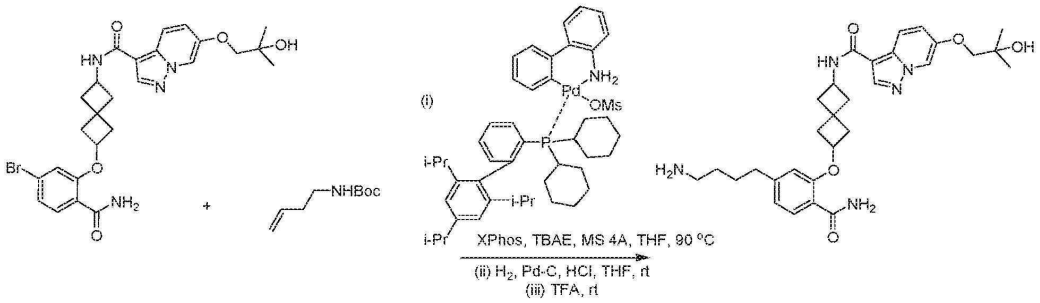
었음). 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 TFA (2 mL)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. 대부분의 TFA를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 304 (0.9 mg, 2% 수율)를 수득하였다.

[3053] MS (ESI) m/z: 562.0 $(M+H)^+$.

[3054] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.07 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 7.27 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 6.86 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.80 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.27 (br dd, J=25.6, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.34 (br s, 3H), 2.17 (br d, J=9.2 Hz, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (br s, 1H), 1.22 (s, 6H), 0.83 (br s, 2H).

[3055] 분석용 HPLC RT = 1.159분 (방법 A) 및 1.159분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3056] 실시예 305. N-(6-(5-(4-아미노부틸)-2-카르바모일페녹시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[3057] 

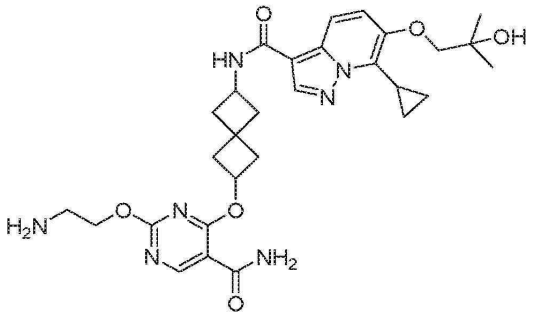
[3058] 중간체 85 (50 mg, 0.090 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (2.6 mg, 5.38 μmol), Pd-XPhos G3 (2.3 mg, 2.69 μmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (2.0 mL), tert-부틸 부트-3-엔-1-일카르바메이트 (0.050 mL, 0.269 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아세테이트 (67.6 mg, 0.224 mmol)를 활성화된 MS 4Å (~50 mg)와 함께 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/N_2)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF (6 mL)로 희석하고, 막 필터를 통해 여과하였다. 혼합물을 탈기 (3x, 진공/N_2)하고, Pd-C (10wt%.) (9.6 mg, 8.97 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 수소 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 탈기한 다음, Pd-C (10wt%.) (9.55 mg, 8.97 μmol) 및 HCl (1 M 수성) (0.224 mL, 0.224 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 수소 분위기 (1 atm, 풍선) 하에 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 막 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 TFA (2 mL)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. TFA를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 305 (2.5 mg, 5% 수율)를 수득하였다.

[3059] MS (ESI) m/z: 550.2 $(M+H)^+$.

[3060] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.05 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.27 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 2.71 (br s, 3H), 2.59 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.32 (br s, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 4H), 1.70 (br s, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (br s, 2H), 1.20 (s, 6H).

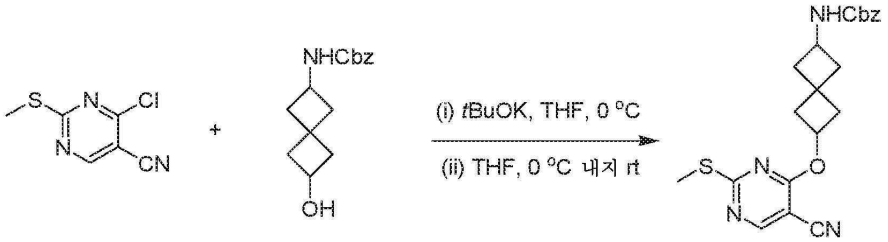
[3061] 분석용 HPLC RT = 1.004분 (방법 A) 및 1.015분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3062] 실시예 306. N-(6-((2-(2-아미노에톡시)-5-카르바모일피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3063]

[3064] 실시예 306A. 벤질 (6-((5-시아노-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



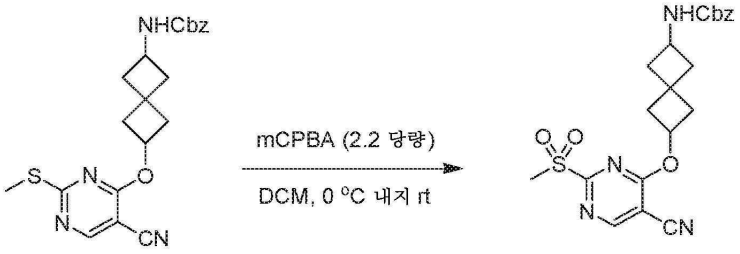
[3065]

[3066] 중간체 1 (300 mg, 1.15 mmol)을 무수 THF (8.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡시드 (135 mg, 1.21 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보니트릴 (266 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.2 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/헥산 구배; ~50% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 실시예 306A (225 mg, 48% 수율)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[3067] MS (ESI) m/z: 411.0 $(M+H)^+$.

[3068] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 5.26 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.13 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 3H), 2.31 (dt, J=12.0, 7.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H).

[3069] 실시예 306B. 벤질 (6-((5-시아노-2-(메틸술포닐)피리미딘-4-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



[3070]

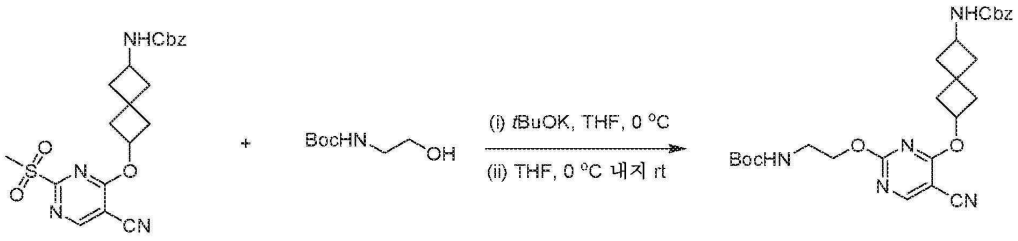
[3071] 실시예 306A (225 mg, 0.548 mmol)를 무수 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, m-CPBA (77wt%.) (270 mg, 1.206 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DCM을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/헥산 구배; ~68% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 실시예 306B (188 mg, 78% 수율)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[3072] MS (ESI) m/z: 443.0 $(M+H)^+$.

[3073] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 5.42 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.84 (br s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.75 (dt, J=11.8, 6.1 Hz, 1H), 2.60 (dt, J=12.3, 6.1 Hz, 1H),

2.55 (br dd, J=10.7, 6.6 Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.39 (br dd, J=11.7, 7.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=12.4, 7.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H).

[3074] 실시예 306C. N-(6-{[2-(2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에톡시)-5-시아노피리미딘-4-일]옥시}스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바메이트의 제조



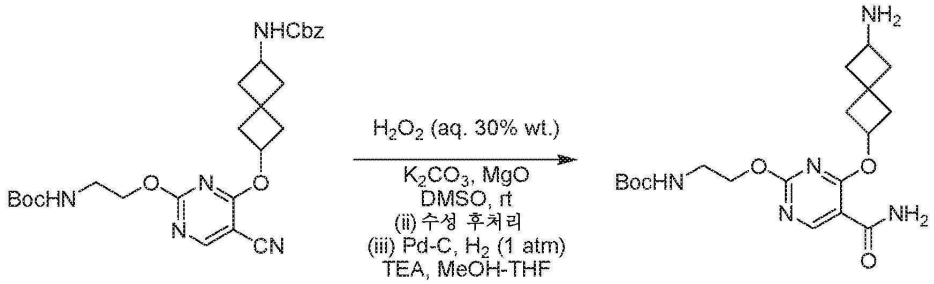
[3075]

[3076] tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (0.03 mL, 0.166 mmol)를 무수 THF (1.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡시드 (18.6 mg, 0.166 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, 무수 THF (1 mL) 중 실시예 306B (70 mg, 0.158 mmol) 용액을 첨가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하고, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.2 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (셀라이트 상에 고체 로딩; 0-100% EtOAc/헥산 구배; ~72% EtOAc에서 용리함)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 306C (40 mg, 48% 수율)를 수득하였다.

[3077] MS (ESI) m/z: 524.2 $(M+H)^+$.

[3078] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.51 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 5H), 7.01 (br t, J=5.4 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.18 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.35 (q, J=6.3 Hz, 3H), 2.97 (q, J=6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[3079] 실시예 306D. tert-부틸 (2-((4-((6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)-5-카르바모일피리미딘-2-일)옥시)에틸)카르바메이트의 제조

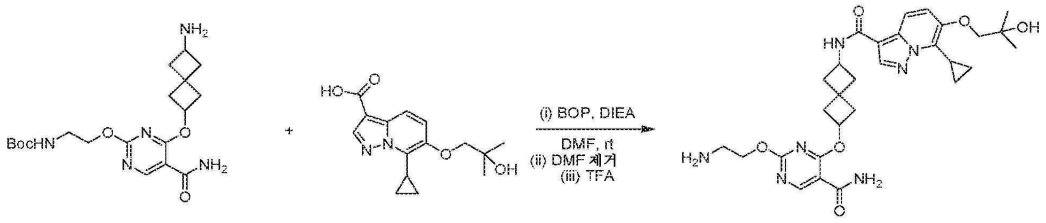


[3080]

[3081] 실시예 306C (40 mg, 0.076 mmol)를 DMSO (2.50 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (31.7 mg, 0.229 mmol) 및 산화마그네슘 (15.4 mg, 0.382 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물에 과산화수소 (30wt%. 수성) (0.26 mL, 2.52 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고 (약간 발열), 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, HCl (1 M 수성) (1.222 mL, 1.222 mmol)로 켄칭한 다음, Na_2CO_3 (포화, 수성 1x25 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (1x25 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 NHCbz 보호된 생성물을 백색 발포체로서 수득하였다. 물질을 THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/Ar)한 다음, Pd-C (10wt%. 데구사형 E101) (8.1 mg, 7.64 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기하고, 이를 수소 분위기 (1 atm; 풍선) 하에 14시간 동안 교반하였다. Pd-C를 막 필터를 사용하여 여과하고, 여과물을 무색 필름으로서의 실시예 306D (31.1 mg, 100% 수율)로 농축시켰다.

[3082] MS (ESI) m/z: 408.2 $(M+H)^+$.

[3083] 실시예 306.



[3084]

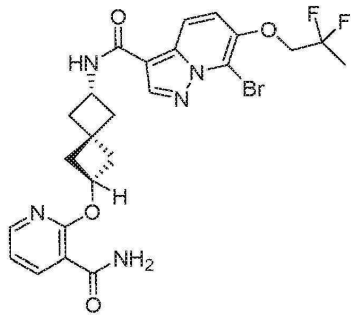
[3085] 실시예 306D (15.5 mg, 0.038 mmol) 및 중간체 4 (12.2 mg, 0.042 mmol)를 무수 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.033 mL, 0.190 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (18.51 mg, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, 대부분의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 TFA (1.5 mL)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. TFA를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 306 (3.4 mg, 15% 수율)을 수득하였다.

[3086] MS (ESI) m/z: 580.0 $(M+H)^+$.

[3087] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.01 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.53 (br s, 3H), 3.36 (br d, J=5.7 Hz, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 2.15 (br t, J=10.0 Hz, 2H), 1.45 (br d, J=3.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.05 (br d, J=6.6 Hz, 2H).

[3088] 분석용 HPLC RT = 1.359분 (방법 A) 및 1.200분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3089] 실시예 307. 7-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3090]

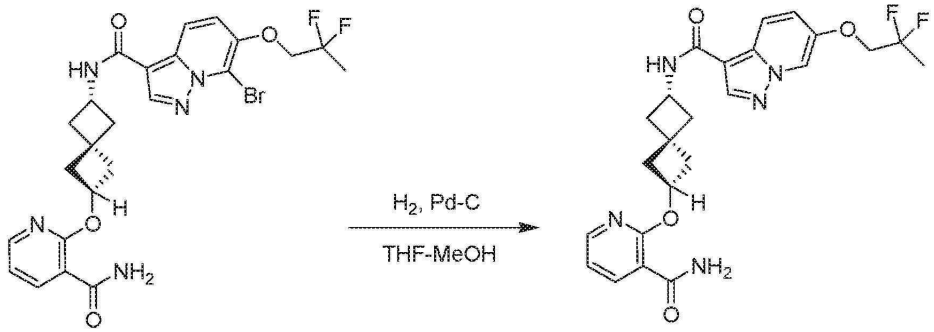
[3091] 중간체 88 (15 mg, 0.027 mmol)을 무수 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 307 (5.5 mg, 36% 수율)을 수득하였다.

[3092] MS (ESI) m/z: 564.3 $(M+H)^+$.

[3093] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.47 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J=12.5 Hz, 2H), 4.37 (dq, J=16.0, 8.2 Hz, 1H), 2.66 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.1, 7.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.78 (t, J=19.3 Hz, 3H).

[3094] 분석용 HPLC RT = 1.602분 (방법 A) 및 1.629분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3095] 실시예 308. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3096]

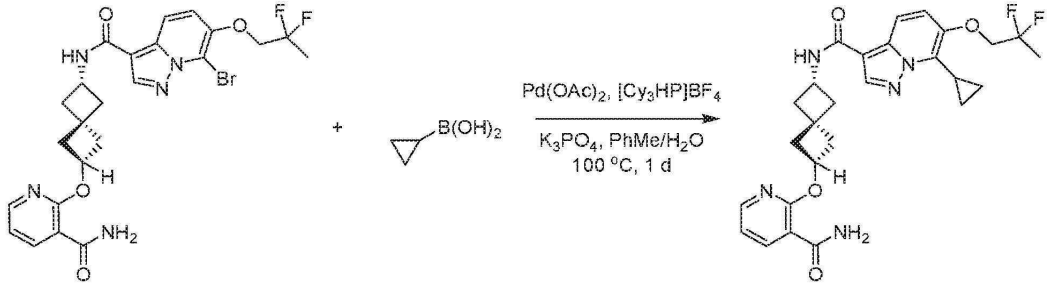
[3097] 중간체 88 (30 mg, 0.053 mmol) 및 TEA (0.04 mL, 0.266 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)하고, Pd-C (5.7 mg, 5.32 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기 (3x 진공/N_2)하고, H_2 (1 atm; 풍선) 하에 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔류물을 MeOH (3 mL)/THF (1 mL) 중에 재용해시켰다. 반응 혼합물을 탈기 (3x 진공/N_2)하고, Pd-C (5.7 mg, 5.32 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기 (3x 진공/N_2)하고, H_2 (1 atm; 풍선) 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 막 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DMF 2 mL로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 308 (8.9 mg, 33% 수율)을 수득하였다.

[3098] MS (ESI) m/z: 486.4 $(M+H)^+$.

[3099] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.33 (dd, J=9.8, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 3H), 2.67 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.22 (br dd, J=11.6, 7.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.76 (t, J=19.2 Hz, 3H).

[3100] 분석용 HPLC RT = 1.512분 (방법 A) 및 1.490분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3101] 실시예 309. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2,2-디플루오로프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3102]

[3103] 중간체 88 (25 mg, 0.044 mmol), 시클로프로필보론산 (15.2 mg, 0.177 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.50 mg, 2.215 μmol), 트리시클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (1.6 mg, 4.43 μmol) 및 인산, 칼륨 염 (28.2 mg, 0.133 mmol)을 압력 바이알에 넣고, 혼합물을 탈기 (3x Ar/진공)하였다. 이어서, PhMe (1.0 mL) 및 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 탈기하였다. 그 후, 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃로 1일 동안 가열하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 309 (5.6 mg, 23% 수율)를 수득하였다.

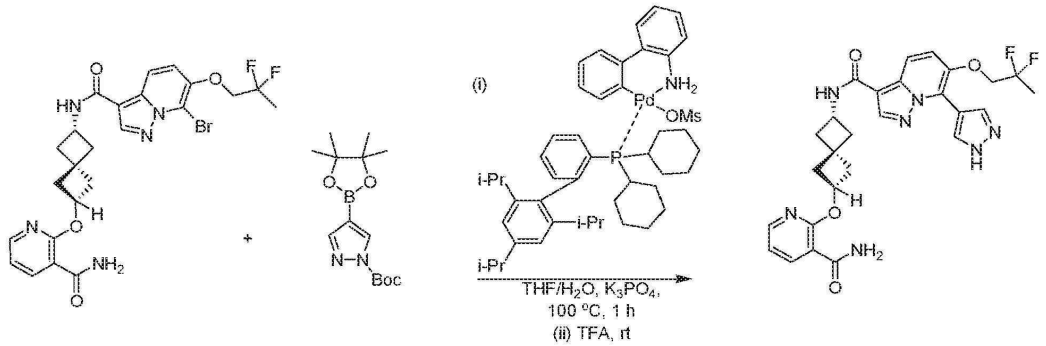
[3104] MS (ESI) m/z: 526.5 $(M+H)^+$.

[3105] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.35 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.47 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 3H), 2.65 (dt, J=10.9,

5.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.74 (br t, J=19.3 Hz, 3H), 1.34 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H).

[3106] 분석용 HPLC RT = 1.751분 (방법 A) 및 1.728분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3107] 실시예 310. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로프로폭시)-7-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[3108] 

[3109] 중간체 88 (25 mg, 0.044 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (39.1 mg, 0.133 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (2.8 mg, 3.32 μmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (1.5 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (0.18 mL, 0.089 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 TFA (1 mL)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. TFA를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 310 (7.1 mg, 28% 수율)을 수득하였다.

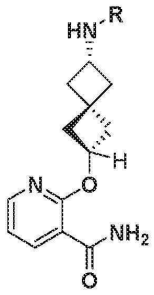
[3110] MS (ESI) m/z: 552.4 $(M+H)^+$.

[3111] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.40 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 3H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.49 (br t, J=13.0 Hz, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 2.65 (br dd, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.47 (br s, 2H), 2.34 (br d, J=4.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 1.73 (br t, J=19.2 Hz, 3H).

[3112] 분석용 HPLC RT = 1.404분 (방법 A) 및 1.387분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3113] 표 12 중 하기 실시예를 실시예 43의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 카르복실산과 커플링하였다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 43에 기재된 것 이외의 다양한 커플링 시약, 예컨대 EDCI, HATU, 또는 T3P를 사용할 수 있었다.

[3114] 표 12

[3115] 

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
311		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	392.2	A: 1.185 B: 1.133	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J=6.7 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.38 (sxt, J=7.9 Hz, 1H), 2.66 (dt, J=11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H)
312		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(디플루오로메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	458.4	A: 1.381 B: 1.435	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 4.7 Hz, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.37 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H)

[3116]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
313		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	472.1	A: 1.428 B: 1.373	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.31 (dd, J=9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.58 - 6.25 (m, 1H), 5.21 (br t, J=6.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H)
314		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	520.2	A: 1.381 B: 1.329	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.27 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.26 (dd, J=10.7, 3.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=10.5, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (dt, J=11.0, 5.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H)

[3117]

[3118]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
315		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	588.0	A: 1.689 B: 1.717	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.25 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.27 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (dq, J=16.1, 7.9 Hz, 1H), 3.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H)
316		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	511.3	A: 1.546 B: 1.613	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.48 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=16.0, 8.2 Hz, 1H), 3.27 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.65 (br dd, J=11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.21 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 6H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
317		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-모르폴리노피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	477.4	A: 1.233 B: 1.204	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.36 (dq, J=16.0, 8.1 Hz, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.09 (br s, 3H), 2.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.21 (br dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H)
318		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	479.3	A: 1.426 B: 1.406	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.17 (br t, J=7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.21 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J=53.7 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.36 (dq, J=15.9, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (br dd, J=10.8, 5.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.27 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 3H)

[3119]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
319		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	490.5	A: 1.104 B: 0.918	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.35 (sxt, J=7.9 Hz, 1H), 3.10 (br s, 3H), 2.65 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H)
320		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-이소프로필피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	522.2	A: 1.631 B: 1.656	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.21 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.1, 7.8 Hz, 1H), 2.21 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H)

[3120]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
321		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-7-메틸피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	494.4	A: 1.294 B: 1.303	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm .53 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.50 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=16.1, 8.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
322		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	479.4	A: 1.274 B: 1.106	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (br s, 1H), 8.33 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 1H), 7.64 (br d, J=14.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.70 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 5.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.34 (dq, J=15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 3H)

[3121]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
323		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	497.1	A: 1.427 B: 1.173	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.57 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.23 (br dd, J=10.8, 7.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 3H)
324		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	511.3	A: 1.500 B: 1.221	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.40 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.21 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.48 (br s, 1H), 2.65 (dt, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.1, 7.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 4H)

[3122]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
325		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	505.5	A: 1.000 B: 0.790	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.15 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.80 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.35 (dq, J=15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.16 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 2.83 (br t, J=5.3 Hz, 2H), 2.65 (dt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.67 (br s, 4H)
326		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((*R*)-3-히드록시피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	477.5	A: 1.048 B: 0.963	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (br s, 1H), 8.31 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.64 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.92 (br s, 1H)

[3123]

[3124]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
327		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	410.3	A: 1.302 B: 1.015	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.71 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.8, 5.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.37 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 3H)
328		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-히드록시에틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	436.4	A: 1.119 B: 0.904	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.60 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 5.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
329		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	479.3	A: 1.298 B: 1.105	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.33 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.56 - 5.35 (m, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.34 (dq, J=16.0, 8.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 3H)
330		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((*R*)-2-하드록시프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	466.3	A: 1.123 B: 1.133	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.25 (dd, J=9.5, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.37 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H)

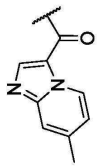
[3125]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법; RT (분)	^{1}H NMR
331		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(2,2-디플루오로에톡시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	472.4	A: 1.387 B: 1.097	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.43 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.76 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.62 - 6.30 (m, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.55 (td, J=14.6, 2.4 Hz, 2H), 4.37 (sxt, J=8.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 3H)
332		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	486.4	A: 1.350 B: 1.138	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.16 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.10 (br dd, J=7.0, 4.9 Hz, 1H), 6.87 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.06 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.66 (br dd, J=10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.35 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.26 (br dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H)

[3126]

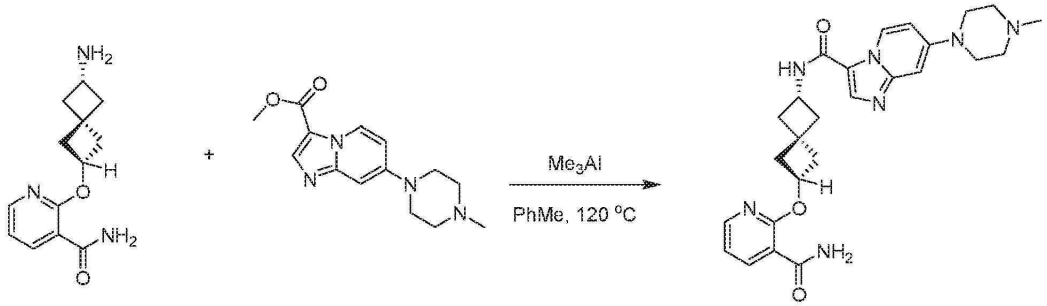
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
333		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((*S*)-2-히드록시프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	466.4	A: 1.184 B: 1.125	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.26 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.36 (sxt, J=8.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.65 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H)
334		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	460.4	A: 1.521 B: 1.411	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.81 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.39 (sxt, J=7.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 3H)

[3127]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
335		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	406.3	A: 1.331 B: 0.973	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.57 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H)

[3128]

[3129] 실시예 336. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3130]

[3131] 실시예 42C (20 mg, 0.081 mmol)를 무수 PhMe (1 mL) 중에 현탁시킨 다음, 트리메틸알루미늄 (PhMe) (0.121 mL 중 2 M, 0.243 mmol)을 적가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후 (투명한 용액을 수득함), 메틸 7-(4-메틸피

페라진-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (24.4 mg, 0.089 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH에 이어서 TFA로 조심스럽게 켄칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 336 (8.5 mg, 21% 수율)을 수득하였다.

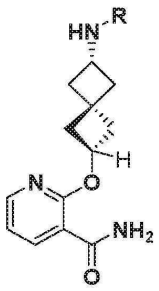
[3132] MS (ESI) m/z: 490.1 $(M+H)^+$.

[3133] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.27 (br s, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H).

[3134] 분석용 HPLC RT = 1.513분 (방법 A) 및 0.906분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3135] 표 13 중 하기 실시예를 실시예 336의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 트리메틸알루미늄을 사용하여 메틸 또는 에틸 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 에스테르와 커플링하였다.

[3136] 표 13

[3137] 

[3138]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
337		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	472.2	A: 1.248 B: 1.012	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.59 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=10.7, 7.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 3H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
338		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-시클로부톡시피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	462.3	A: 1.604 B: 1.597	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.31 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.16 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.21 (dd, J=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (quin, J=9.7 Hz, 2H), 1.80 (q, J=10.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H)
339		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	540.5	A: 1.186 B: 1.176	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.08 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 7.37 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.23 (br d, J=4.5 Hz, 5H), 2.19 - 2.09 (m, 3H)

[3139]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
340		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	574.6	A: 1.757 B: 1.764	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.30 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.35 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (q, J=9.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H)
341		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	526.4	A: 1.612 B: 1.619	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.31 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H

[3140]

[3141]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
342		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	532.5	A: 1.609 B: 1.615	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.36 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.65 (dt, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.04 (br dd, J=8.5, 2.7 Hz, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
343		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(옥세탄-3-일옥시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	504.2	A: 1.585 B: 1.575	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.14 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.29 (quin, J=5.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.61 (dd, J=6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.36 (sxt, J=7.9 Hz, 1H), 2.65 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.19 (br dd, J=11.9, 7.6 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H)

[3142]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
344		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(옥세탄-2-일메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	518.6	A: 1.435 B: 1.444	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.01 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.20 (br dd, J=11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (br d, J=15.0 Hz, 2H), 2.34 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.43 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 1.06 (br dd, J=8.7, 2.6 Hz, 2H)
345		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-*a*]피라진-3-카르복스아미드	393.3	A: 1.012 B: 1.044	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 3H)

[3143]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
346		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	460.4	A: 1.431 B: 1.396	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.79 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 (sxt, J=8.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 3H)
347		메틸 3-((3-(((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트	521.5	A: 1.284 B: 1.296	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.26 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 5.08 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 3H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.65 (br dd, J=12.2, 7.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H)

[3144]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
348		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	422.3	A: 1.229 B: 1.011	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.71 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.27 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=15.8, 7.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H)
349		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	489.5	A: 1.155 B: 1.164	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.21 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.24 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.19 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H)

[3145]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
350		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3-디플루오로시클로부톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	498.1	A: 1.558 B: 1.596	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.26 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.83 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.66 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H)
351		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	580.5	A: 1.354 B: 1.374	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.32 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.17 (br d, J=8.2 Hz, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 6H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.29 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H)

[3146]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
352		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(3-(메틸술포닐)프로폭시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	568.5	A: 1.363 B: 1.330	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.36 (dq, J=15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.14 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.65 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 4H), 1.36 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.08 (br dd, J=8.7, 2.3 Hz, 2H)
353		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시아노이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	417.2	A: 1.268 B: 1.222	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.85 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.38 (dq, J=15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 3H)

[3147]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
354		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-8-시아노이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	417.2	A: 1.236 B: 1.229	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.81 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.13 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.25 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=10.8, 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 3H)
355		6-(3,3-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-일)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드)	507.7	A: 1.263 B: 1.268	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=9.5, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.36 (dq, J=16.2, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 3H)

[3148]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
356		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-모르폴리노이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	477.4	A: 1.168 B: 1.037	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.36 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 2.66 (dt, J=11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H)
357		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	512.5	A: 1.353 B: 1.322	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.31 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H)

[3149]

[3150] 실시예 358. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-((2,2-디플루오로에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[3151]

[3152] 중간체 100 (30 mg, 0.064 mmol), (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸

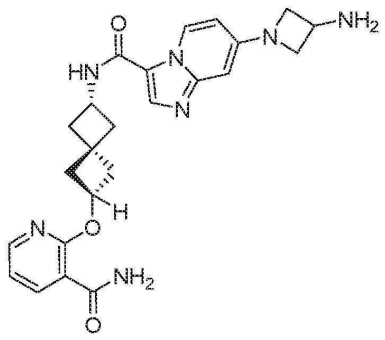
-2-피리디닐-카파N)페닐- 카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (0.66 mg, 0.638 μmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (0.98 mg, 3.19 μmol), 및 DABCO (12.9 mg, 0.115 mmol)를 바이알에 넣고, 이어서 DMA (2 mL)에 넣고, 2,2-디플루오로에탄아민 (6.5 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 청색 LED로 14시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 358 (7.0 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[3153] MS (ESI) m/z: 471.1 $(M+H)^+$.

[3154] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.74 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.38 - 6.04 (m, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.35 (dq, J=16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.4, 7.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H).

[3155] 분석용 HPLC RT = 1.192분 (방법 A) 및 1.037분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3156] 실시예 359. 제조예 7-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드

[3157] 

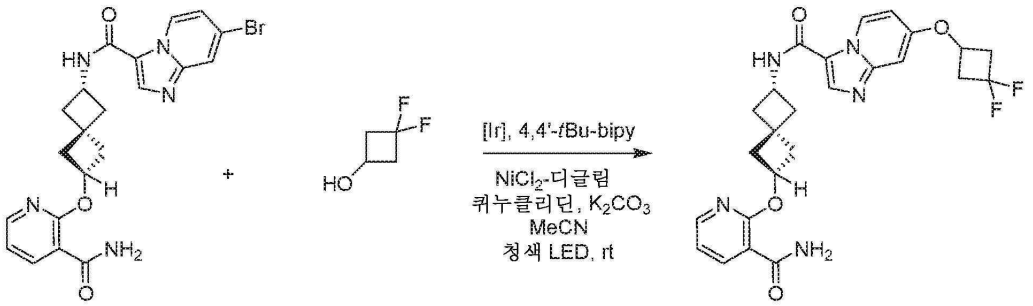
[3158] 실시예 359 (1.0 mg, 3% 수율)를 상업적으로 입수가능한 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트을 사용하고, 이어서 Boc 탈보호을 사용하여 실시예 358과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3159] MS (ESI) m/z: 462.2 $(M+H)^+$.

[3160] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.80 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (br dd, J=7.3, 5.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 3H).

[3161] 분석용 HPLC RT = 0.760분 (방법 A) 및 0.920분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3162] 실시예 360. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(3,3-디플루오로시클로부톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3163]

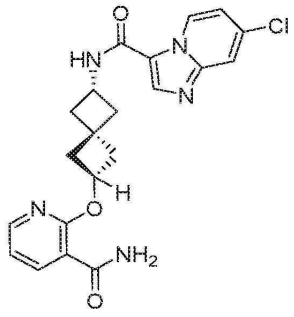
[3164] CH_3CN (850 μl) 중 중간체 100 (40 mg, 0.085 mmol), 3,3-디플루오로시클로부탄올 (11.5 mg, 0.106 mmol), (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (0.87 mg, 0.85 μmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (1.3 mg, 4.3 μmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (1.1 mg, 4.3 μmol), 탄산칼륨 (14.7 mg, 0.106 mmol) 및 퀴누클리딘 (0.95 mg, 8.50 μmol)의 슬러리를 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 청색 LED로 16시간 동안 조사하였다. 추가량의 3-디플루오로시클로부탄올 (11.5 mg, 0.106 mmol), (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (0.87 mg, 0.850 μmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (1.3 mg, 4.25 μmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (1.1 mg, 4.25 μmol), 탄산칼륨 (14.7 mg, 0.106 mmol) 및 퀴누클리딘 (0.95 mg, 8.50 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 추가로 16시간 동안 청색 LED로 조사하고, 공기 냉각시켰다. 반응 혼합물을 TFA로 켄칭하고, 농축하고, DMF에 현탁시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 360 (4.3 mg, 10% 수율)을 수득하였다.

[3165] MS (ESI) m/z: 497.9 $(M+H)^+$.

[3166] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.48 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.82 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.28 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.21 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H).

[3167] 분석용 HPLC RT = 1.240분 (방법 A) 및 1.554분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3168] 실시예 361. 제조예 N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드



[3169]

[3170] 실시예 361 (7.6 mg, 28% 수율)을 4-메틸피페리딘-4-올, HCl을 시약으로서 사용하여 실시예 360에 약술된 유사한 과정에서 부산물로서 수득하였다.

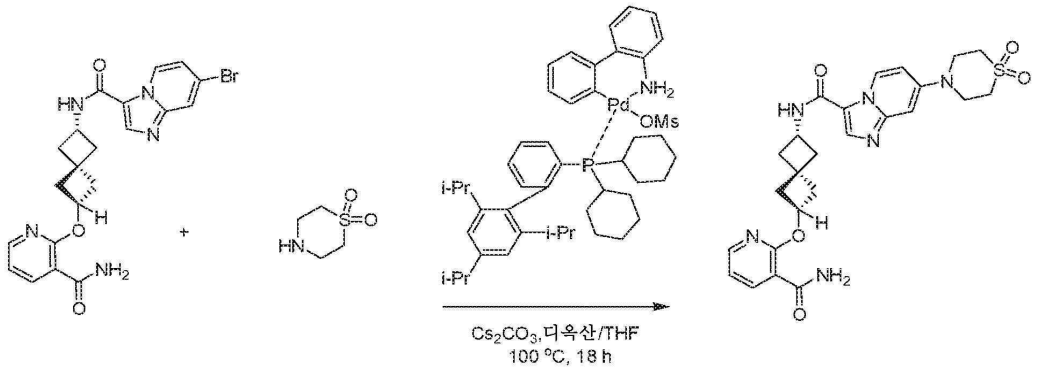
[3171] MS (ESI) m/z: 426.3 $(M+H)^+$.

[3172] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.68 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.18

(dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.37 (dq, J=15.9, 7.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H).

[3173] 분석용 HPLC RT = 1.441분 (방법 A) 및 1.236분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3174] 실시예 362. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[3175] 

[3176] 중간체 100 (30 mg, 0.064 mmol), 티오모르폴린 1,1-디옥시드 (43.1 mg, 0.319 mmol) 및 탄산세슘 (62.3 mg, 0.191 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, 디옥산 (1.0 mL), THF (0.5 mL) 및 Pd-XPhos G3 (4.1 mg, 4.78 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 18시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 362 (6.7 mg, 18% 수율)를 수득하였다.

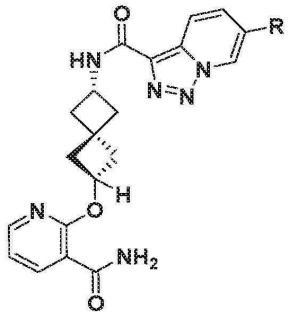
[3177] MS (ESI) m/z: 525.0 $(M+H)^+$.

[3178] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 8.23 (br s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (br d, J=13.7 Hz, 2H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.96 (br s, 3H), 3.39 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 3.18 (br s, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 3H).

[3179] 분석용 HPLC RT = 1.250분 (방법 A) 및 1.110분 (방법 B), 순도 = 89%.

[3180] 표 14 중 하기 실시예를 중간체 101 및 적절한 보론산/보로네이트 에스테르/칼륨 트리플루오로보레이트를 사용하여 실시예 235의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 보다 긴 시간 및 보다 높은 온도를 반응을 일으키는데 사용할 수 있었다. 마이크로웨이브 조건 (30분 동안 120℃)을 또한 사용하였다.

[3181] 표 14

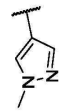
[3182] 

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
363		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(^{2}H$_3$)메틸-1*H*-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	476.0	A: 1.276 B: 1.226	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.81 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.06 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.18 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 3H), 2.22 (br dd, J=10.8, 7.5 Hz, 1H), 2.16 (br dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H)
364		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	499.1	A: 1.449 B: 1.439	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.85 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.43 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 3H), 2.25 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.20 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)

[3183]

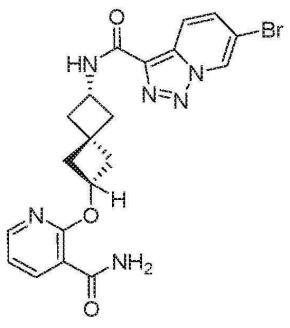
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
365		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	531.1	A: 1.431 B: 1.413	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.85 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.43 (sxt, J=8.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 3H), 2.25 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.10 (s, 6H)
366		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	569.1	A: 1.967 B: 1.963	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.92 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.65 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1H), 4.44 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.20 (br dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 6H)

[3184]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
367		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드	473.1	A: 1.387 B: 1.383	(500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.65 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.09 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.42 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (dd, J=11.8, 7.3 Hz, 1H)

[3185]

[3186] 실시예 368. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3187]

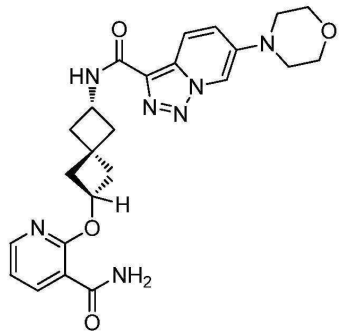
[3188] 중간체 101 (15 mg, 0.032 mmol)을 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 368 (11.2 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

[3189] MS (ESI) m/z: 471.0 $(M+H)^+$.

[3190] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm .59 (s, 1H), 8.92 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.74 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (br t, J=9.3 Hz, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.18 (br dd, J=11.7, 7.5 Hz, 1H).

[3191] 분석용 HPLC RT = 1.488분 (방법 A) 및 1.476분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3192] 실시예 369. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-모르폴리노-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3193]

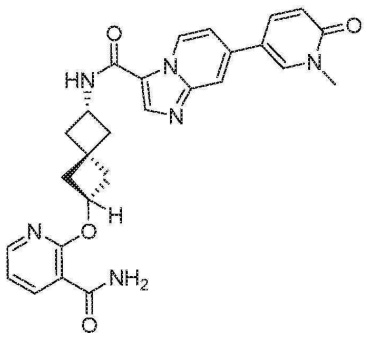
[3194] 실시예 369 (1.8 mg, 5% 수율)를 중간체 102를 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3195] MS (ESI) m/z: 478.2 $(M+H)^+$.

[3196] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.20 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.47 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.63 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.10 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 3.11 (br d, J=4.6 Hz, 4H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.67 (ddd, J=18.8, 11.4, 7.3 Hz, 1H).

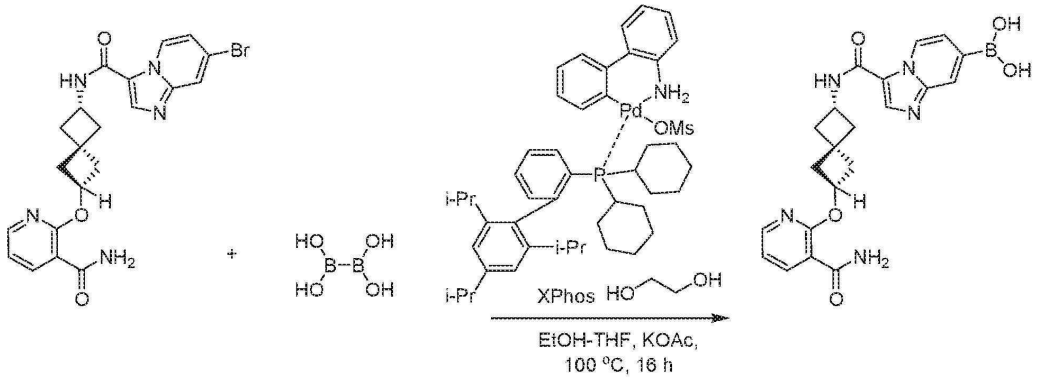
[3197] 분석용 HPLC RT = 1.128분 (방법 A) 및 1.153분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3198] 실시예 370. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3199]

[3200] 실시예 370A. (3-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)보론산의 제조.

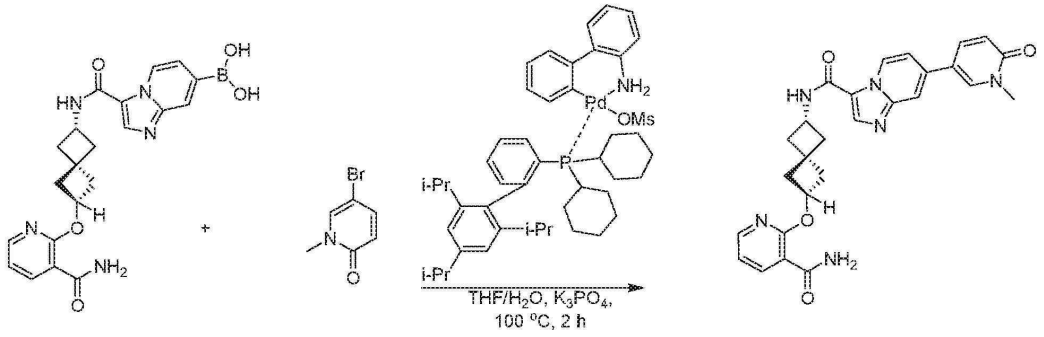


[3201]

[3202] 중간체 100 (100 mg, 0.213 mmol), 하이포이붕산 (57.2 mg, 0.638 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (4.1 mg, 8.50 μmol), Pd-XPhos G3 (3.6 mg, 4.25 μmol) 및 아세트산칼륨 (125 mg, 1.276 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, EtOH (1417 μl), THF (709 μl) 및 에탄-1,2-디올 (71 μl, 1.276 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/N_2)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (15 mL)과 혼합하고, HCl (수성 1 M) (1280 μl, 1.28 mmol)으로 산성화시키고, 실온에서 60분 동안 격렬히 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 동결건조기 진공 하에 건조시켜 실시예 370A (30 mg, 28% 수율)를 수득하였다.

[3203] MS (ESI) m/z: 436.0 $(M+H)^+$.

[3204] 실시예 370.



[3205]

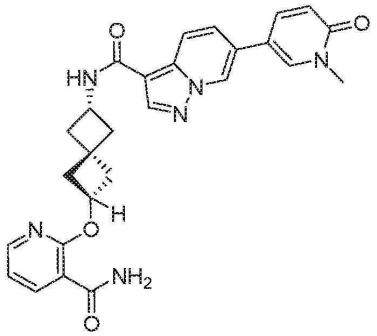
[3206] 실시예 370A (25 mg, 0.057 mmol), 5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (11.9 mg, 0.063 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (3.7 mg, 4.31 μmol)를 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (1.5 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (0.23 mL, 0.115 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 370 (2.2 mg, 8% 수율)을 수득하였다.

[3207] MS (ESI) m/z: 499.2 $(M+H)^+$.

[3208] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.62 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.02 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 4H).

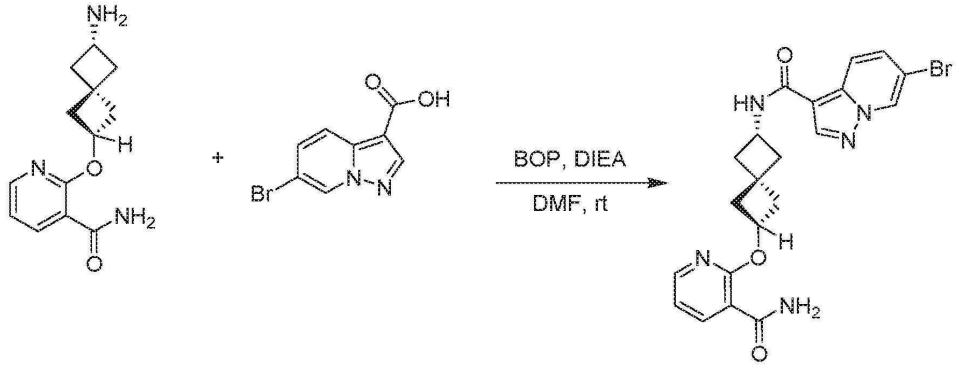
[3209] 분석용 HPLC RT = 1.263분 (방법 A) 및 1.119분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3210] 실시예 371. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3211]

[3212] 실시예 371A. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조.

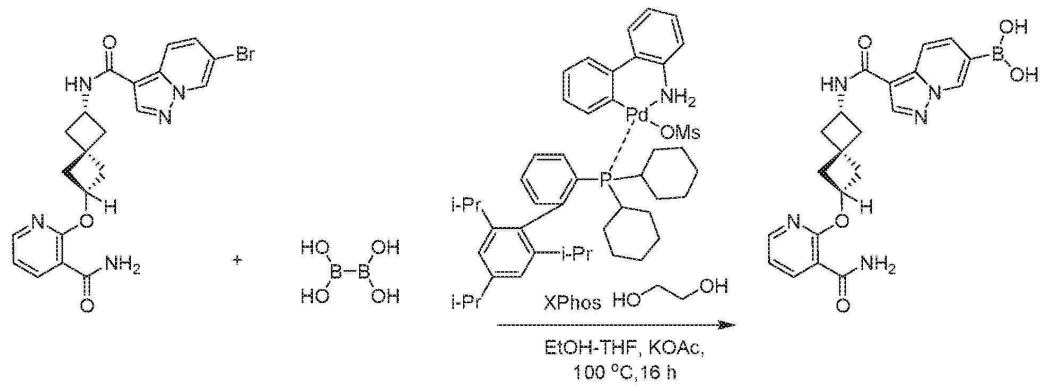


[3213]

[3214] 실시예 42C (482 mg, 1.950 mmol) 및 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (470 mg, 1.950 mmol)을 무수 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (1.703 mL, 9.75 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (1121 mg, 2.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 반-고체 잔류물에, 물을 초음파처리하면서 조금씩 첨가하여 (총 부피 ~25 mL), 백색 고체를 형성시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 필터 카트리지로 여과하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조하여 실시예 371A (890 mg, 73% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3215] MS (ESI) m/z: 470.0 $(M+H)^+$.

[3216] 실시예 371B. (3-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)보론산의 제조.



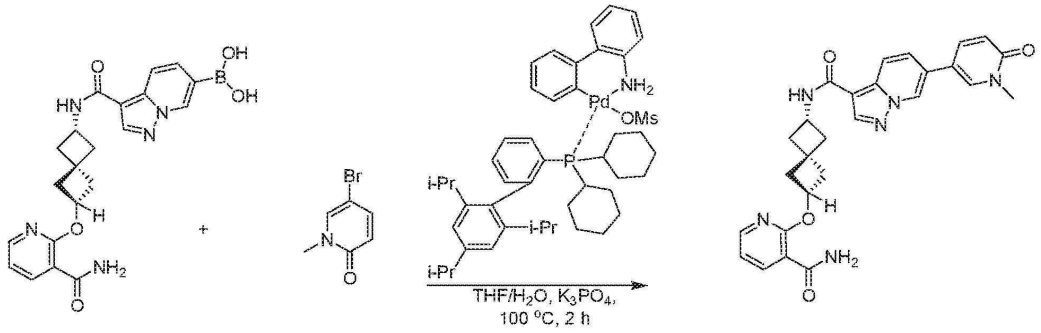
[3217]

[3218] 실시예 371A (500 mg, 1.063 mmol), 하이포이붕산 (286 mg, 3.19 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (20.3 mg, 0.043 mmol), Pd-XPhos G3 (18.0 mg, 0.021 mmol) 및 아세트산칼륨 (626 mg, 6.38 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, EtOH (7087 μl), THF (3544 μl) 및 에탄-1,2-디올 (357 μl, 6.38 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/N_2)하였다. 압력 바이알을 마개로

막고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (25 mL)과 혼합하고, HCl (1 M 수성) (6379 μl, 6.38 mmol)로 산성화시키고, 실온에서 60분 동안 격렬히 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3x5 mL)로 세척하고, 동결건조기 진공 하에 건조시켜 실시예 371B (397 mg, 50% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다.

[3219] MS (ESI) m/z: 436.25 $(M+H)^+$.

[3220] 실시예 371.



[3221]

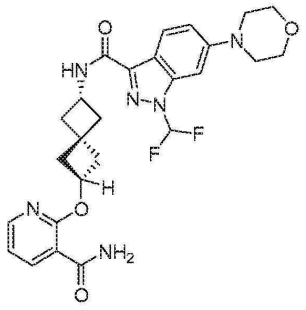
[3222] 실시예 371B (25 mg, 0.057 mmol), 5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (11.9 mg, 0.063 mmol) 및 Pd-XPhos G3 (3.7 mg, 4.31 μmol)을 압력 바이알에 넣었다. 이어서, THF (1.5 mL) 및 인산, 칼륨 염 (0.5 M 수성) (0.23 mL, 0.115 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기 (3x, 진공/Ar)하였다. 압력 바이알을 마개로 막고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 371 (0.84 mg, 3% 수율)을 수득하였다.

[3223] MS (ESI) m/z: 499.2 $(M+H)^+$.

[3224] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 - 8.97 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.20 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (br dd, J=11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 1.78 (s, 3H).

[3225] 분석용 HPLC RT = 1.167분 (방법 A) 및 1.152분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3226] 실시예 372. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(디플루오로메틸)-6-모르폴리노-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조



[3227]

[3228] 실시예 372 (12.1 mg, 32% 수율)를 중간체 102를 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

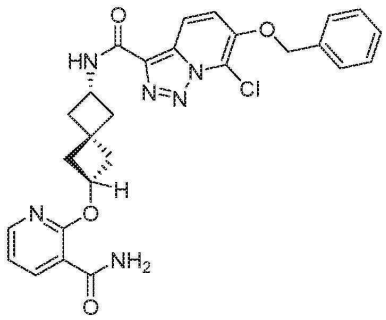
[3229] MS (ESI) m/z: 527.0 $(M+H)^+$.

[3230] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.20 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.76 (br d, J=4.6

Hz, 4H), 3.25 (br s, 4H), 2.66 (dt, J=11.2, 5.5 Hz, 1H), 2.45 (br dd, J=12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 1H).

[3231] 분석용 HPLC RT = 1.661분 (방법 A) 및 1.570분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3232] 실시예 373. 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-클로로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3233]

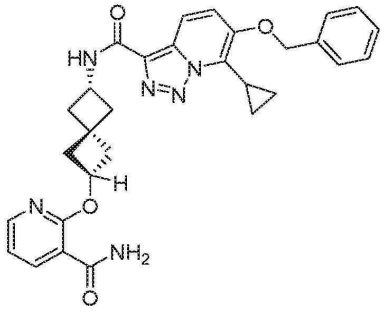
[3234] 실시예 373 (2.8 mg, 5% 수율)을 중간체 104을 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3235] MS (ESI) m/z: 533.1 $(M+H)^+$.

[3236] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.80 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.28 (td, J=12.2, 7.6 Hz, 2H).

[3237] 분석용 HPLC RT = 1.364분 (방법 A) 및 1.928분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3238] 실시예 374. 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3239]

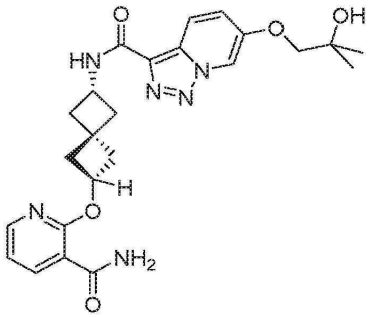
[3240] 실시예 374 (15 mg, 23% 수율)를 중간체 105를 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3241] MS (ESI) m/z: 539.2 $(M+H)^+$.

[3242] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.25 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.82 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (ddd, J=14.9, 11.7, 7.3 Hz, 3H), 1.06 (br s, 2H), 1.03 - 0.90 (m, 2H).

[3243] 분석용 HPLC RT = 1.823분 (방법 A) 및 1.865분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3244] 실시예 375. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드의 제조



[3245]

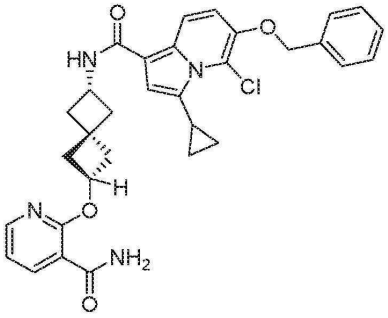
[3246] 실시예 375 (5.3 mg, 14% 수율)를 중간체 106을 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3247] MS (ESI) m/z: 481.2 $(M+H)^+$.

[3248] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.80 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).

[3249] 분석용 HPLC RT = 1.343분 (방법 A) 및 1.325분 (방법 B), 순도 = 91%.

[3250] 실시예 376. 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로-3-시클로프로필인돌리진-1-카르복스아미드의 제조



[3251]

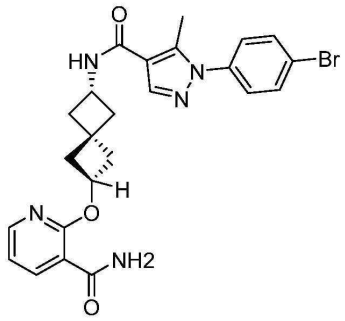
[3252] 실시예 376 (2.8 mg, 7% 수율)을 중간체 107을 사용하여 실시예 336과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3253] MS (ESI) m/z: 571.1 $(M+H)^+$.

[3254] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 - 8.13 (m, 3H), 7.97 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 5H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.78 (br d, J=3.7 Hz, 2H).

[3255] 분석용 HPLC RT = 2.262분 (방법 A) 및 2.273분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3256] 실시예 377 N-[(aR) 2-({6-[1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드



[3257]

[3258] 실시예 377을 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 사용하여 실시예 42의 제조에 사용된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

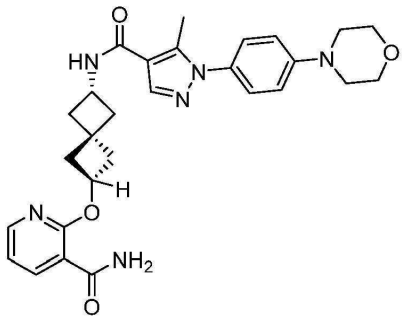
[3259] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.35 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 2.80 (ddd, J=11.6, 6.2, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 4H).

[3260] MS (ESI) m/z: 512.2 $(M+H)^+$.

[3261] 분석용 HPLC: RT = 9.33분 (방법 C); 7.9분 (방법 D).

[3262] 실시예 378

[3263] N-[(aR) 2-[(6-{5-메틸-1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염



[3264]

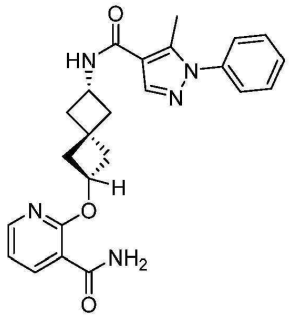
[3265] 1 드램 바이알에서, N-[(aR) 2-((6-(1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드 (70 mg, 0.137 mmol), 모르폴린 (21 mg, 0.241 mmol), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (27.7 mg, 0.247 mmol)을 N_2의 스트림으로 퍼징하였다. 0.5 mL DMA 및 Ir[DF(CF_3)PPY]$_2$(DTBBPY)PF_6 (0.490 mL, 1.37 μmol) 중 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (1.5 mg, 6.9 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2로 버블링하고, 밀봉하고, 청색 LED 조사 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N-[(aR) 2-[(6-{5-메틸-1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-1H-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드, TFA (5.1 mg, 5.8% 수율)를 수득하였다.

[3266] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (dd, J=7.57, 2.06 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.81, 2.06 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 5.35 (quin, J=7.15 Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 1H), 3.87 - 3.90 (m, 4H), 3.27 - 3.30 (m, 4H), 2.80 (dt, J=11.55, 5.78 Hz, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.44 - 2.50 (m, 4H), 2.34 (dd, J=11.55, 7.15 Hz, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 3H).

[3267] MS (ESI) m/z: 517.4 $(M+H)^+$.

[3268] 분석용 HPLC: RT = 7.76분 (방법 C); 6.16분 (방법 D).

[3269] 실시예 379 N-[(aR)-2-{[6-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염



[3270]

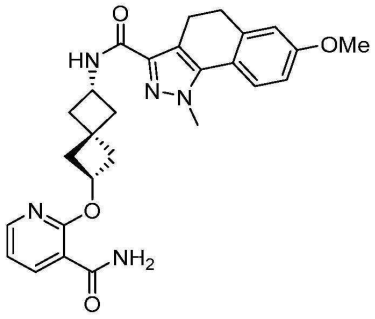
[3271] N-[(aR) 2-{[6-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일]옥시}피리딘-3-카르복스아미드,TFA를 상기 반응으로부터 부산물로서 단리시켰다.

[3272] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.35 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.34 (dd, J=11.6, 7.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 3H).

[3273] MS (ESI) m/z: 432.2 $(M+H)^+$.

[3274] 분석용 HPLC: RT = 8.22분 (방법 C); 6.68분 (방법 D).

[3275] 실시예 380. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[g]인다졸-3-카르복스아미드



[3276]

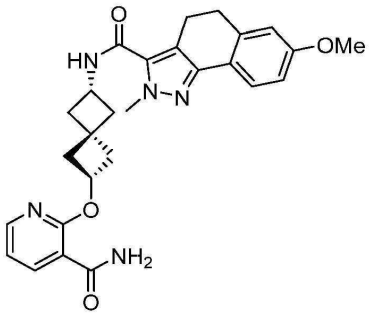
[3277] 실시예 380을 중간체 111를 사용하여 실시예 42의 제조에 사용된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3278] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (dd, J=7.57, 2.06 Hz, 1H) 8.29 (dd, J=4.81, 2.06 Hz, 1H) 7.98 (br s, 1H) 7.48 (d, J=8.53 Hz, 1H) 7.06 (dd, J=7.57, 4.81 Hz, 2H) 6.90 (d, J=2.75 Hz, 1H) 6.80 - 6.87 (m, 1H) 6.69 (br s, 1H) 5.36 (quin, J=7.15 Hz, 1H) 4.49 - 4.58 (m, 1H) 4.13 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.02 - 3.08 (m, 2H) 2.85 - 2.92 (m, 2H) 2.80 (dt, J=11.62, 5.88 Hz, 1H) 2.57 - 2.69 (m, 2H) 2.48 - 2.57 (m, 1H) 2.20 - 2.31 (m, 2H) 2.16 (dd, J=11.28, 8.80 Hz, 2H).

[3279] MS (ESI) m/z: 488.2 $(M+H)^+$.

[3280] 분석용 HPLC: RT = 9.62분 (방법 C); 9.59분 (방법 D).

[3281] 실시예 381. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-메톡시-2-메틸-4,5-디히드로-2H-벤조[g]인다졸-3-카르복스아미드



[3282]

[3283] 실시예 381을 중간체 110을 사용하여 실시예 42의 제조에 사용된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

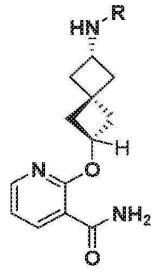
[3284] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (dd, J=4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 4H).

[3285] MS (ESI) m/z: 488.0 $(M+H)^+$.

[3286] 분석용 HPLC: RT = 1.63분 (방법 A); 1.52분 (방법 B).

[3287] 표 15 중 하기 실시예를 실시예 42의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 카르복실산과 커플링하였다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 커플링 시약, 예컨대 EDCI, BOP, 또는 T3P를 사용할 수 있었다.

[3288] 표 15



[3289]

[3290]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
382		*N*-[(*aR*) 2-[(6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-1*H*-피라졸-4-아미노}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	464.1	C: 6.77 D: 8.16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 5.85 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 2.80 (dt, *J*=11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H).
383		*N*-[(*aR*) 2-[(6-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-아미노}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	464.2	C: 6.98 D: 8.38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 5.83 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.28 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (dq, *J*=15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.71 (dt, *J*=11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (dd, *J*=10.8, 9.2 Hz, 2H).

[3291]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
384		*N*-[(*aR*) 2-({6-[1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-아미노]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	466.1	C: 5.03 D: 6.90	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (dd, *J*=7.7, 2.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (br. s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.04 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.53 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J*=11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H).
385		*N*-[(*aR*) 2-({6-[1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-아미노]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	457.2	C: 8.29 D: 6.64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 2H), 6.09 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.39 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.55 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.83 (dt, *J*=11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 6H), 2.29 (ddd, *J*=19.4, 11.9, 7.4 Hz, 2H), 2.15 (dd, *J*=10.9, 9.4 Hz, 2H).

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
386		*N*-[(*aR*) 2-[(6-{5-메틸-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1*H*-피라졸-4-아미도}스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	516.4	A: 1.75 B: 1.69	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.18 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 5H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 4H).
387		*N*-[(*aR*) 2-({6-[1-(4-메탄술포닐페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	510.4	A: 1.22 B: 1.11	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.83 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.33 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.65 (dt, *J*=10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 4H).

[3292]

[3293]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
388		*N*-[(*aR*) 2-({6-[1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)피리딘-3-카르복스아미드 1 트리플루오로아세트산 염	475.1	A: 1.41 B: 1.38	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.33 - 8.24 (m, 2H), 8.22 - 8.13 (m, 3H), 7.91 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 2.66 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 4H).
389		*N*-[(*aR*) 2-({6-(1-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸)-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드	418.9	A: 1.45 B: 1.45	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.83 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.26 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.94 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.39 (sxt, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J*=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.16 (m, 5H).

[3294]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
390		*N*-[(*aR*) 2-({6-(2-퓨릴-1*H*-이미다졸)-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드	417.9	A: 1.35 B: 0.98	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (br s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.99 (br d, *J*=6.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (br d, *J*=13.5 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.20 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 4H).
391		*N*-[(*aR*) 2-({6-(1-(4-시아노-3-플루오로페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도]스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드	475.2	A: 1.47 B: 1.46	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H).

[3295]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
392		*N*-[(*aR*) 2-((6-(2,5-디메틸-1-페닐-1*H*-이미다졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일}옥시)니코틴아미드	446.2	C: 7.35 D: 7.33	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, *J*=7.7, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.49 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 4H).
393		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	470.1	A: 1.60 B: 1.59	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.43 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.41 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H).

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
394		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	452.0	A: 1.70 B: 1.70	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.43 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H).
395		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	448.1	A: 1.46 B: 1.46	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.39 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.67 (dt, *J*=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H).

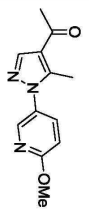
[3296]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
396		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-메틸-5-페닐-1*H*-피라졸-3-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	432.0	A: 1.55 B: 1.53	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.74 - 7.41 (m, 7H), 7.11 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 5H).
397		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(2-클로로페닐)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	451.9	A: 1.55 B: 1.41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.67 (dt, *J*=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H).

[3297]

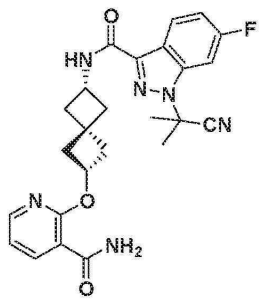
[3298]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
398		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(2-메톡시페닐)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	448.0	A: 1.39 B: 1.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 - 8.15 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 5.26 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.34 (sxt, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H).
399		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(3-시아노페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	457.1	A: 1.41 B: 1.36	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.77 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.11 (dd, *J*=4.9, 7.6 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.66 (br dd, *J*=5.8, 10.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
400		*N*-[(*aR*) 2-((6-(1-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드	457.1	A: 1.46 B: 1.45	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ = 8.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J*=1.8, 4.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dd, *J*=2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.11 (dd, *J*=4.9, 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40- 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.11 (m, 6H)

[3299]

[3300] 실시예 401. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조.



[3301]

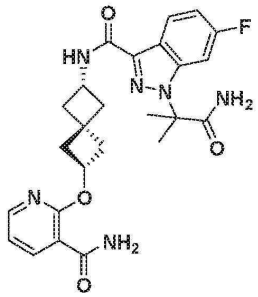
[3302] 중간체 113과 유사한 방식으로 제조된, 실시예 42C (15 mg, 0.061 mmol) 및 1-(2-시아노프로판-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실산 (15.0 mg, 0.061 mmol)을 무수 DMF (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 이 혼합물

에 DIEA (0.053 mL, 0.303 mmol)에 이어서 BOP (29.5 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 401 (12 mg, 34%)을 수득하였다.

[3303] MS(ESI) m/z: 477.2 (M+H).

[3304] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.43 (sxt, J=8.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 5H), 2.15 (s, 6H).

[3305] 실시예 402. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조.



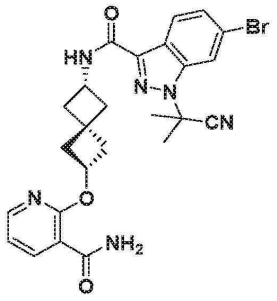
[3306]

[3307] 중간체 112D와 동일한 방식으로 제조된, 실시예 42C (15 mg, 0.061 mmol) 및 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실산 (16.09 mg, 0.061 mmol)을 무수 DMF (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 이 혼합물에 DIEA (0.053 mL, 0.303 mmol)에 이어서 BOP (29.5 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 402 (18 mg, 48%)를 수득하였다.

[3308] MS(ESI) m/z: 495.0 (M+H).

[3309] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, J=14.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 4H), 1.92 (br. s., 2H), 1.80 (s, 6H).

[3310] 실시예 403. 6-브로모- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조.



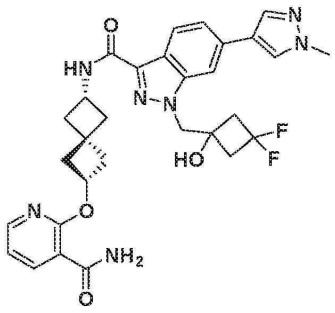
[3311]

[3312] 실시예 42C (15 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 113 (18.76 mg, 0.061 mmol)을 무수 DMF (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 이 혼합물에 DIEA (0.053 mL, 0.303 mmol)에 이어서 BOP (29.5 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (0.1 mL)로 켄칭하고, DMF (2 mL 총 부피)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 403 (2.8 mg, 7%)을 수득하였다.

[3313] MS(ESI) m/z: 537.2 (M+H).

[3314] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 3H), 7.66 (d, J=17.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.15 (m, 4H), 2.13 (s, 6H).

[3315] 실시예 404. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조.

[3316] 

[3317] 실시예 404A. 에틸 6-브로모-1-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-인다졸-3-카르복실레이트의 제조.

[3318] 마이크로웨이브 바이알에 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.372 mmol), 5,5-디플루오로-1-옥사스피로[2.3]헥산 (44.6 mg, 0.372 mmol), K_2CO_3 (205 mg, 1.486 mmol)에 이어서 CH_3CN (3 mL) 및 H_2O (0.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 404A (13 mg, 8%)를 수득하였다.

[3319] MS(ESI) m/z: 390.9 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[3320] 실시예 404B. 6-브로모-1-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-인다졸-3-카르복실산, HCl의 제조.

[3321] THF (1 mL) 중 실시예 404A (13 mg, 0.033 mmol)의 용액에 LiOH (0.017 mL, 0.033 mmol)를 첨가하고, 실온에서 계속 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc (10 mL)로 추출하여 실시예 404B (13 mg, 93%)를 수득하였다.

[3322] MS(ESI) m/z: 362.9 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[3323] 실시예 404C. 6-브로모- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조.

[3324] 실시예 42C (10 mg, 0.040 mmol) 및 실시예 404B (14.6 mg, 0.040 mmol)를 무수 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.035 mL, 0.202 mmol)를 첨가하고, 이어서 BOP (19.7 mg, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 404C (25 mg, 94%)를 수득하였다.

[3325] MS(ESI) m/z: 592.0 (M+H, 브로민 동위원소 피크).

[3326] 실시예 404.

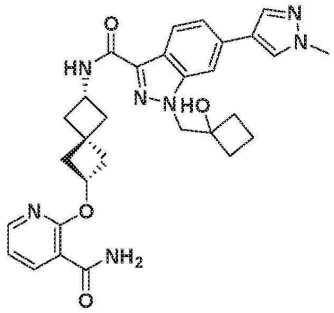
[3327] DMF (1 mL) 중 실시예 404C (25 mg, 0.042 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (8.8 mg, 0.042 mmol), 인산, 칼륨 염 (3 M 수성) (0.071 mL, 0.212 mmol)의 탈기된 용액에 제2 세대 XPhos 전촉매 (2 mg, 2.54 μmol)를 첨가하고, 추가로 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열한 다음, MeOH (0.2 mL)로 켄칭하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 404 (5.7 mg, 19%)를 수득하였다.

[3328] MS(ESI) m/z: 592.1 (M+H).

[3329] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.06

(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 3.14 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 4H), 2.44 (br. s., 1H), 2.35 - 2.17 (m, 6H).

[3330] 실시예 405. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조.



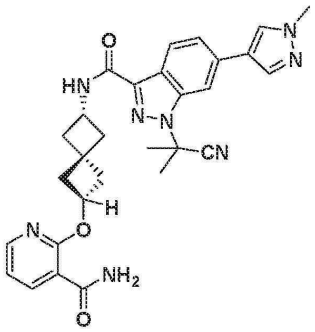
[3331]

[3332] 실시예 405를 단계 실시예 404A 중 5,5-디플루오로-1-옥사스피로[2.3]헥산 대신에 1-옥사스피로[2.3]헥산을 사용하여 실시예 404와 동일한 방식으로 제조하여 실시예 405 (12 mg, 24%)를 수득하였다.

[3333] MS(ESI) m/z: 556.3 (M+H).

[3334] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 7H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 2H), 1.22 (s, 1H).

[3335] 실시예 406. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



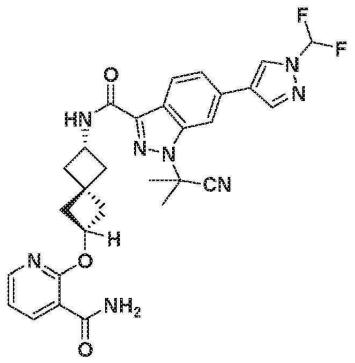
[3336]

[3337] 실시예 406을 실시예 404C 대신에 실시예 403을 사용하여 실시예 404와 동일한 방식으로 제조하여 실시예 406 (8.5 mg, 27%)을 수득하였다.

[3338] MS(ESI) m/z: 539.5 (M+H).

[3339] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, J=13.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 5H), 2.16 (s, 6H).

[3340] 실시예 407. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



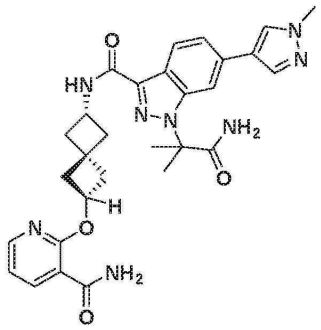
[3341]

[3342] 실시예 407을 실시예 404C 대신에 실시예 403을 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 404와 동일한 방식으로 제조하여 실시예 407 (16 mg, 51%)을 수득하였다.

[3343] MS(ESI) m/z: 575.3 (M+H).

[3344] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.97 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.48 - 2.22 (m, 6H), 2.19 (s, 6H).

[3345] 실시예 408. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



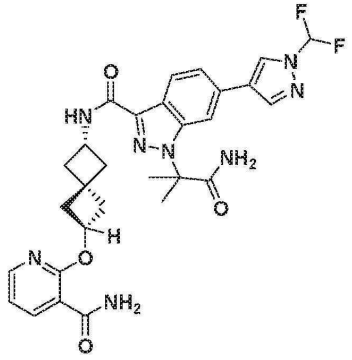
[3346]

[3347] 실시예 408을 실시예 404C 대신에 중간체 112를 사용하여 실시예 404와 동일한 방식으로 제조하여 실시예 408 (4.4 mg, 23%)을 수득하였다.

[3348] MS(ESI) m/z: 557.2 (M+H).

[3349] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 7.10 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.67 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 4H), 1.91 (br. s., 2H), 1.83 (br. s., 6H).

[3350] 실시예 409. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



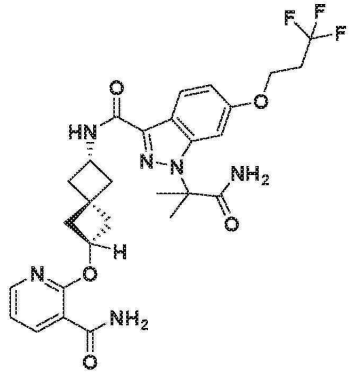
[3351]

[3352] 실시예 409를 실시예 404C 대신에 중간체 112를 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 404와 동일한 방식으로 제조하여 실시예 409 (12 mg, 39%)를 수득하였다.

[3353] MS(ESI) m/z: 590.2 (M+H).

[3354] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.55 (m, 6H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 5H), 1.87 (s, 6H).

[3355] 실시예 410. 1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)- N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



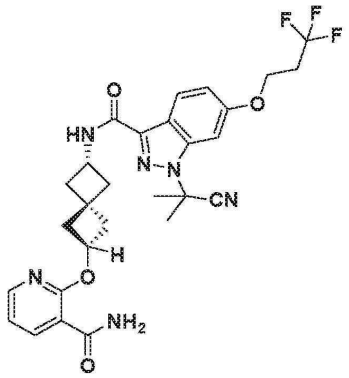
[3356]

[3357] DMF (2 mL) 중 중간체 112 (25 mg, 0.045 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (20.5 mg, 0.180 mmol), Cs_2CO_3 (22.0 mg, 0.068 mmol)의 탈기된 용액에 ROCKPHOS PD G3 (2.3 mg, 2.70 μmol)을 첨가하고, 다시 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이어서 실온이 되게 하고, MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 농축하고 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 실시예 410 (3.3 mg, 9%)을 수득하였다.

[3358] MS(ESI) m/z: 589.5 $(M+H)^+$.

[3359] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J=11.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.21 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 6H), 1.79 (s, 6H).

[3360] 실시예 411. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-(2-시아노프로판-2-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, TFA의 제조



[3361]

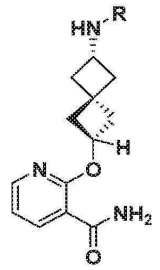
[3362] 실시예 411을 중간체 112 대신에 실시예 403을 사용하여 실시예 410과 동일한 방식으로 제조하여 실시예 411 (4.1 mg, 13%)을 수득하였다.

[3363] MS(ESI) m/z: 570.9 (M+H).

[3364] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 5H), 2.14 (s, 6H).

[3365] 표 16 중 하기 실시예를 실시예 42의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 적절한 카르복실산과 커플링하였다. 실시예 42에 기재된 것 이외의 다양한 염기, 예컨대 TEA, DBU, 또는 DABCO를 사용할 수 있었다. 실시예 42에 기재된 것, 예컨대 EDCI, HATU, 또는 T3P 이외의 다양한 커플링 시약을 사용할 수 있었다.

[3366] 표 16



[3367]

[3368]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
412		1-(1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-1*H*-인다졸-3-카르복스아미드, TFA	565.5	A: 1.357 B: 1.344	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 2H), 7.38 (br. s., 2H), 7.31 - 7.06 (m, 3H), 6.92 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.20 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 5H), 1.76 (s, 5H), 1.45 (s, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 7H)

[3369]

실시예	R	명칭	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
413		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((3,3-디플루오로-1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, TFA	528.2	A: 1.354 B: 1.456	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.27 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.22 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.10 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)$^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
414		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-((1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복스아미드, TFA	492.1	A: 1.280 B: 1.276	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, *J*=14.6 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.27 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.65 (dd, *J*=11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.08 (m, 7H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 2H)

[3370]

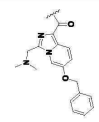
[3371] 표 17 중 하기 실시예를 실시예 170에 나타낸 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 실시예 42C를 트리메틸알루미늄을 사용하여 적절한 에스테르와 커플링하였다.

[3372] 표 17

[3373]

[3374]

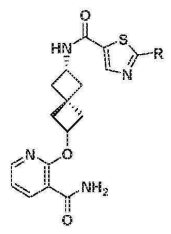
실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
415		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일퍼리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((3,3-디플루오로-1-하드록시시클로부틸)메톡시)퍼리졸로[1,5-*a*]퍼리딘-3-카르복스아미드, TFA	568.2	A: 1.556 B: 1.555	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, *J*=7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.37 (sxt, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 5H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
416		6-(벤질옥시)-*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,5-*a*]피리딘-1-카르복스아미드, TFA	555.3	A: 1.880 B: 1.466	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.45 (br. s., 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 4H), 2.15 (s, 6H)

[3375]

[3376] 표 18

[3377] 표 18 중 하기 실시예를 실시예 404에 나타낸 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 중간체 115를 실시예 404와 같이 보론산 또는 보론산 에스테르와 커플링하여 제조하였다.

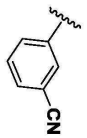
[3378] 

[3379]

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
417		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA	539.0	A: 1.421 B: 1.427	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 3H), 8.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.01 (br. s., 2H), 2.87 (br. s., 1H), 2.65 (dd, *J*=11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.12 (m, 5H), 1.14 (br. s., 2H), 1.07 (d, *J*=5.4 Hz, 2H)

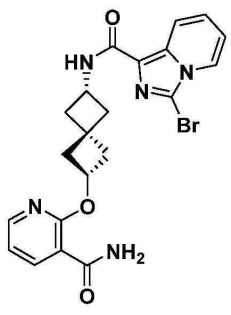
[3380]

실시예	명칭	R	LCMS $(M+H)^+$	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
418	*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일퍼리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(4-시아노페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA		460.0	A: 1.568 B: 1.550	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 3H), 7.94 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=17.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J*=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.19 (quin, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 4H)
419	*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일퍼리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3-플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA		510.4	A: 1.304 B: 1.394	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.19 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.64 (m, 2H), 2.78 (d, *J*=3.7 Hz, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H)

실시예	R	명칭	LCMS (M+H)+	HPLC 방법, RT (분)	^{1}H NMR
420		*N*-((*aR*)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(3-시아노페닐)티아졸-5-카르복스아미드, TFA	460.3	A: 1.561 B: 1.634	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.3, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 4H)

[3381]

[3382] 실시예 421. 3-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3383]

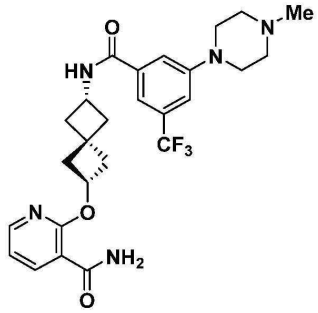
[3384] 실시예 421 (16.5 mg, 57%)을 중간체 4 대신에 상업적으로 입수가능한 3-브로모이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복실산을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3385] MS (ESI) m/z: 470.0 $(M+H)^+$.

[3386] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.22 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (d, J=9.1 Hz, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H).

[3387] 분석용 HPLC RT = 1.840분 (방법 A) 및 1.661분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3388] 실시예 422. 2-(((aR)-6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조

[3389] 

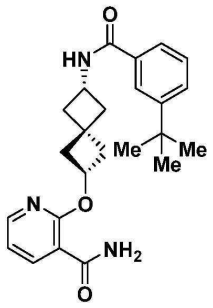
[3390] 실시예 422 (13.8 mg, 44%)를 중간체 4 대신에 상업적으로 입수가능한 3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3391] MS (ESI) m/z: 518.3 $(M+H)^+$.

[3392] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.26 (br. s., 4H), 2.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.46 (br. s., 5H), 2.33 (d, J=4.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 7H).

[3393] 분석용 HPLC RT = 1.832분 (방법 A) 및 1.241분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3394] 실시예 423. 2-(((aR)-6-(3-(tert-부틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조

[3395] 

[3396] 실시예 423 (13.3 mg, 54%)을 중간체 4 대신에 상업적으로 입수가능한 3-(tert-부틸)벤조산을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

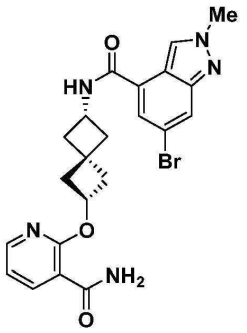
[3397] MS (ESI) m/z: 408.3 $(M+H)^+$.

[3398] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.26 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.48 (br. s., 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.29 -

2.14 (m, 4H), 1.29 (s, 9H).

[3399] 분석용 HPLC RT = 1.813분 (방법 A) 및 1.789분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3400] 실시예 424. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-메틸-2H-인다졸-4-카르복스아미드의 제조



[3401]

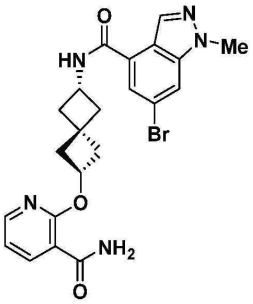
[3402] 실시예 424 (12 mg, 20%)를 중간체 4 대신에 중간체 117을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3403] MS (ESI) m/z: 484.0 $(M+H)^+$.

[3404] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H).

[3405] 분석용 HPLC RT = 10.40분 (방법 C) 및 12.40분 (방법 D), 순도 = 99%.

[3406] 실시예 425. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복스아미드의 제조



[3407]

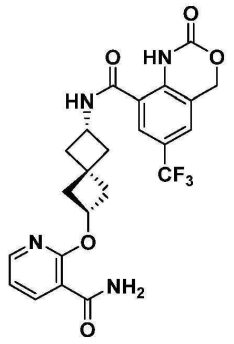
[3408] 실시예 425 (14 mg, 22%)를 중간체 4 대신에 중간체 117을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3409] MS (ESI) m/z: 484.0 $(M+H)^+$.

[3410] ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H).

[3411] 분석용 HPLC RT = 10.65분 (방법 C) 및 12.83분 (방법 D), 순도 = 97%.

[3412] 실시예 426. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-8-카르복스아미드의 제조



[3413]

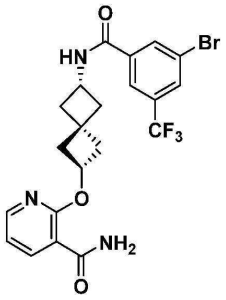
[3414] 실시예 426 (13.8 mg, 46%)을 중간체 4 대신에 2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-8-카르복실산을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3415] MS (ESI) m/z: 491.1 $(M+H)^+$.

[3416] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (br. s., 1H), 9.18 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 4H).

[3417] 분석용 HPLC RT = 1.680분 (방법 A) 및 1.677분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3418] 실시예 427. 2-(((aR)-6-(3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3419]

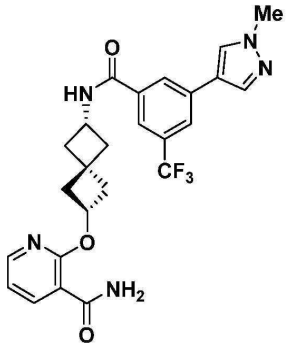
[3420] 실시예 427 (11 mg, 7%)을 중간체 4 대신에 상업적으로 입수가능한 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조산을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3421] MS (ESI) m/z: 498.1 $(M+H)^+$.

[3422] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.7 Hz, 3H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 2.66 (dd, J=11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H).

[3423] 분석용 HPLC RT = 1.958분 (방법 A) 및 1.911분 (방법 B), 순도 = 94%.

[3424] 실시예 428. 2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3425]

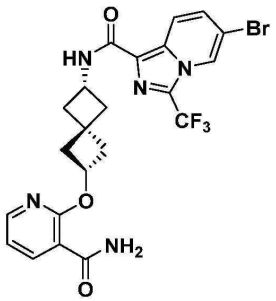
[3426] 실시예 427 (0.075 g, 0.15 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.031 g, 0.15 mmol), 및 3M 수성 K_3PO_4 (0.125 mL, 0.376 mmol)를 모두 DMF (2 mL)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 배기 및 질소 재-충전의 3 주기로 완전히 탈기하였다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (7 mg, 9.03 μmol)를 첨가한 다음, 1회 초과의 배기/질소 재-충전 주기를 수행하였다. 반응물을 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 428 (11 mg, 14%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[3427] MS (ESI) m/z: 499.9 $(M+H)^+$.

[3428] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (br. s., 2H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=3.3 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.67 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.31 - 2.14 (m, 4H).

[3429] 분석용 HPLC RT = 1.703분 (방법 A) 및 1.694분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3430] 실시예 429. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3431]

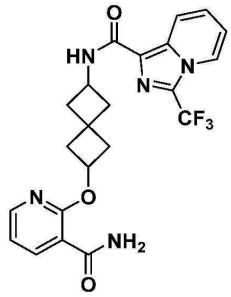
[3432] 실시예 429 (28.6 mg, 80%)를 중간체 4 대신에 중간체 118을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3433] MS (ESI) m/z: 538.0 $(M+H)^+$.

[3434] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.67 (br. s., 2H), 7.49 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.46 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.17 (br. s., 1H).

[3435] 분석용 HPLC RT = 1.894분 (방법 A) 및 1.924분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3436] 실시예 430. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3437]

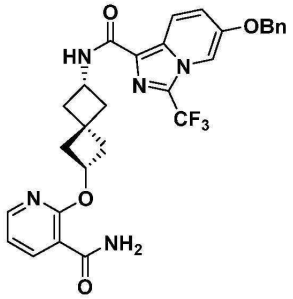
[3438] 실시예 430 (28.6 mg, 80%)을 중간체 24 대신에 중간체 120을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 27과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3439] MS (ESI) m/z: 460.2 $(M+H)^+$.

[3440] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.26 (d, J=4.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H).

[3441] 분석용 HPLC RT = 1.701분 (방법 A) 및 1.667분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3442] 실시예 431. 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3443]

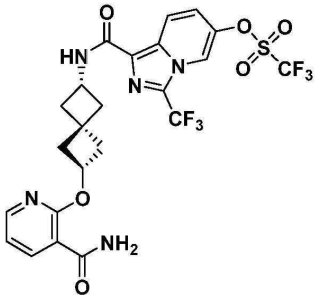
[3444] 실시예 431 (720 mg, 77%)을 중간체 4 대신에 중간체 119를 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3445] MS (ESI) m/z: 566.5 $(M+H)^+$.

[3446] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.23 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 3H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 5H).

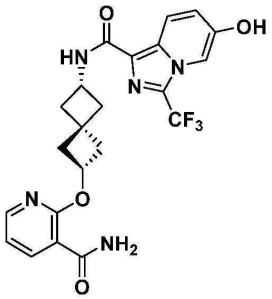
[3447] 분석용 HPLC RT = 2.149분 (방법 A) 및 2.154분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3448] 실시예 432. 1-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[3449]

[3450] 실시예 432A. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-히드록시-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조

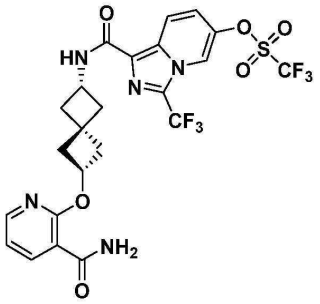


[3451]

[3452] 실시예 431 (0.5 g, 0.884 mmol)을 EtOH (25 mL) 중에 용해시켰다. 반응기를 질소로 플러싱하고, Pd-C (0.094 g, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 55 psi의 수소 하에 8시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 432A (0.38 g, 0.799 mmol, 90% 수율)를 백색 고체로서 단리하였다.

[3453] MS (ESI) m/z: 476.1 $(M+H)^+$.

[3454] 실시예 432. 1-(((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[3455]

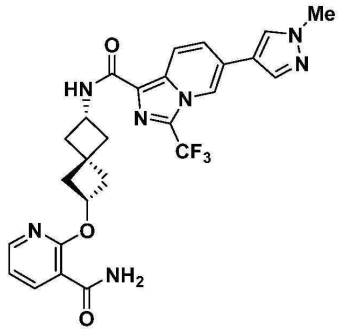
[3456] 실시예 432A (0.10 g, 0.21 mmol) 및 Et_3N (0.029 mL, 0.21 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 용해시키고, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (0.075 g, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 432 (90 mg, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3457] MS (ESI) m/z: 608.0 $(M+H)^+$.

[3458] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J=10.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.25 (dd, J=11.3, 7.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=11.7, 7.5 Hz, 1H).

[3459] 분석용 HPLC RT = 2.048분 (방법 A) 및 2.026분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3460] 실시예 433. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조

[3461] 

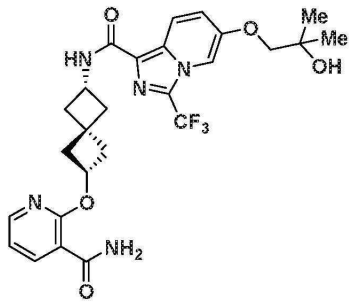
[3462] 실시예 433 (17 mg, 47%)을 실시예 427 대신에 실시예 432를 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3463] MS (ESI) m/z: 540.4 $(M+H)^+$.

[3464] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 2.66 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 3H), 2.25 (dd, J=10.8, 7.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H).

[3465] 분석용 HPLC RT = 1.614분 (방법 A) 및 1.619분 (방법 B), 순도 = 98%.

[3466] 실시예 434. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조

[3467] 

[3468] 실시예 432A (0.05 g, 0.105 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 2,2-디메틸옥시란 (8 mg, 0.105 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.034 g, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 434 (1.6 mg, 3%)를 수득하였다.

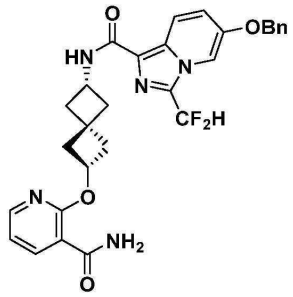
[3469] MS (ESI) m/z: 548.4 $(M+H)^+$.

[3470] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.26 (br. s., 2H), 8.22 (d, J=10.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 4H), 7.24 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 2H), 5.27 - 5.15 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.64 (br. s., 2H), 2.34 - 2.12 (m, 9H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 2H).

[3471] 분석용 HPLC RT = 1.63분 (방법 A) 및 1.64분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3472] 실시예 435. 6-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메

틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3473]

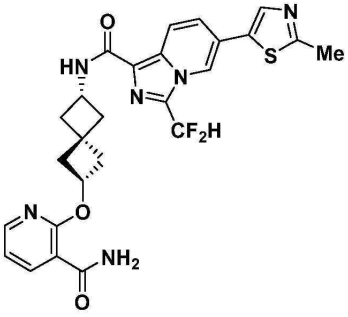
[3474] 실시예 435 (8.1 mg, 6%)를 중간체 4 대신에 중간체 122를 사용하고 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3475] MS (ESI) m/z: 548.5 $(M+H)^+$.

[3476] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 3H), 7.67 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.18 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.51 - 2.45 (m, 3H), 2.39 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 2.18 (dd, J=11.6, 7.3 Hz, 1H).

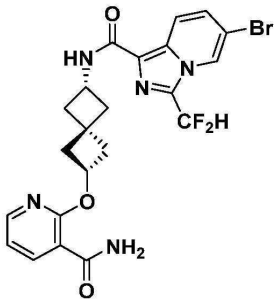
[3477] 분석용 HPLC RT = 2.06분 (방법 A) 및 1.98분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3478] 실시예 436. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3479]

[3480] 실시예 436A. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조

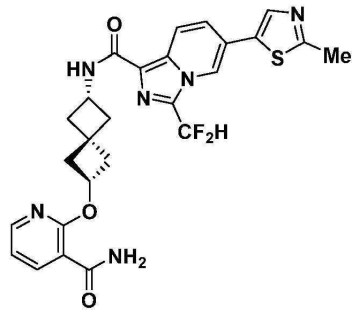


[3481]

[3482] 실시예 436A (375 mg, 90%)를 중간체 4 대신에 중간체 121을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3483] MS (ESI) m/z: 522.0 $(M+H)^+$.

[3484] 실시예 436.



[3485]

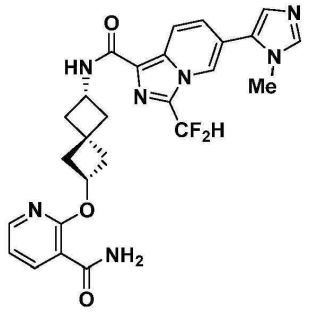
[3486] 실시예 436 (8.4 mg, 23%)을 실시예 427 대신에 실시예 436A를 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3487] MS (ESI) m/z: 539.4 $(M+H)^+$.

[3488] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.70 (br. s., 1H), 7.66 (t, J=52 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 2.67 (dt, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 5H).

[3489] 분석용 HPLC RT = 1.67분 (방법 A) 및 1.72분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3490] 실시예 437. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3491]

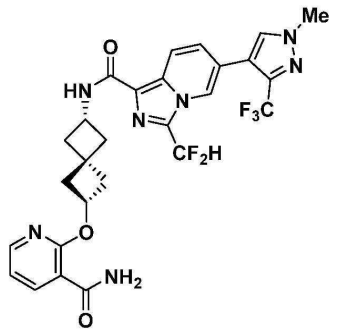
[3492] 실시예 437 (8 mg, 23%)을 실시예 427 대신에 실시예 436A를 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-1H-이미다졸-5-일)보론산을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3493] MS (ESI) m/z: 522.3 $(M+H)^+$.

[3494] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (t, J=52 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.66 (dd, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 5H), 1.91 (s, 2H).

[3495] 분석용 HPLC RT = 1.35분 (방법 A) 및 1.11분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3496] 실시예 438. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드



[3497]

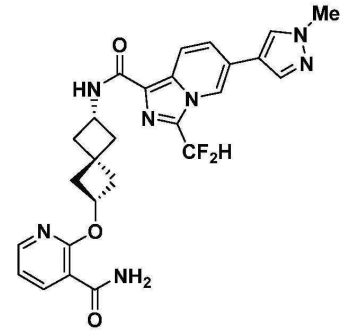
[3498] 실시예 438 (6.2 mg, 16%)을 실시예 427 대신에 실시예 436A를 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3499] MS (ESI) m/z: 590.5 $(M+H)^+$.

[3500] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.54 (t, J=52 Hz 1H), 7.34 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.66 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 5H).

[3501] 분석용 HPLC RT = 1.82분 (방법 A) 및 1.89분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3502] 실시예 439. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3503]

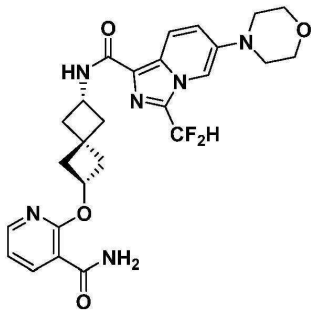
[3504] 실시예 439 (12.4 mg, 35%)를 실시예 427 대신에 실시예 436A를 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3505] MS (ESI) m/z: 522.4 $(M+H)^+$.

[3506] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J=52 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 5H).

[3507] 분석용 HPLC RT = 1.50분 (방법 A) 및 1.50분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3508] 실시예 440. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-모르폴리노이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3509]

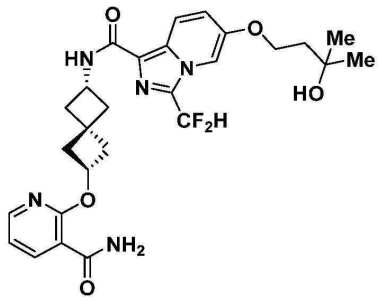
[3510] DMA (0.769 mL) 중 실시예 436A (0.04 g, 0.077 mmol), 모르폴린 (6.70 mg, 0.077 mmol), (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]Ir(III) PF_6 (0.792 mg, 0.769 μmol), $NiCl_2$ 글림 착물 (0.845 mg, 3.84 μmol) 및 DABCO (0.016 g, 0.138 mmol)의 슬러리를 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 청색 LED로 18시간 동안 조사하였다. 반응물을 직접 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 440 (17.7 mg, 42%)을 수득하였다.

[3511] MS (ESI) m/z: 527.2 $(M+H)^+$.

[3512] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.38 (t, J=52 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.73 (br. s., 3H), 3.06 (br. s., 4H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 4H).

[3513] 분석용 HPLC RT = 1.56분 (방법 A) 및 1.54분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3514] 실시예 441. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3515]

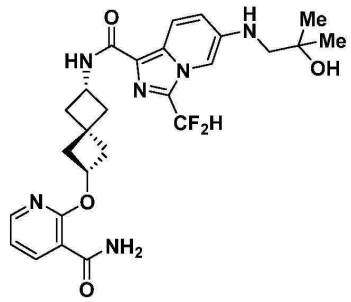
[3516] CH_3CN (0.769 mL)중 실시예 436A (0.04 g, 0.077 mmol), 3-메틸부탄-1,3-디올 (8.01 mg, 0.077 mmol), (4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-카파N)페닐-카파C]Ir(III) PF_6 (0.792 mg, 0.769 μmol), $NiCl_2$ 글림 착물 (0.845 mg, 3.84 μmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (1.032 mg, 3.84 μmol) 및 퀴누클리딘 (0.855 mg, 7.69 μmol)의 슬러리를 탈기하고, N_2 하에 블랭킷하고, 청색 LED로 조사하였다. 반응물을 직접 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 441 (7.7 mg, 18%)를 수득하였다.

[3517] MS (ESI) m/z: 544.1 $(M+H)^+$.

[3518] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.40 (t, J=52 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 1.87 (t, J=6.9 Hz, 2H).

[3519] 분석용 HPLC RT = 1.58분 (방법 A) 및 1.56분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3520] 실시예 442. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3521]

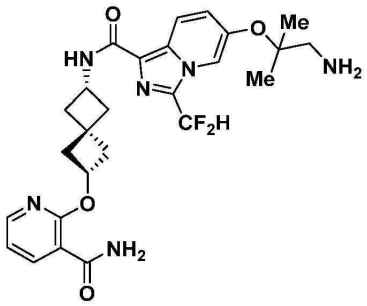
[3522] 실시예 442 (4.4 mg, 14%)를 모르폴린 대신에 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3523] MS (ESI) m/z: 529.3 $(M+H)^+$.

[3524] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.17 (t, J=52 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.30 - 2.13 (m, 5H), 1.95 - 1.90 (m, 2H).

[3525] 분석용 HPLC RT = 1.32분 (방법 A) 및 1.32분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3526] 실시예 443. 6-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3527]

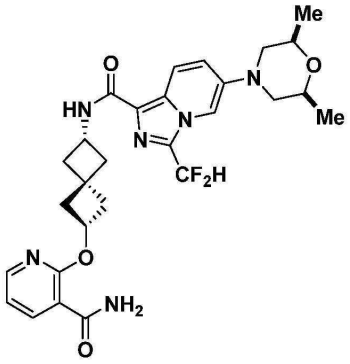
[3528] 실시예 443 (1.8 mg, 6%)을 모르폴린 대신에 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3529] MS (ESI) m/z: 529.4 $(M+H)^+$.

[3530] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.16 (t, J=52 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.63 (dd, J=11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 5H), 1.93 (s, 2H).

[3531] 분석용 HPLC RT = 1.23분 (방법 A) 및 1.20분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3532] 실시예 444. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3533]

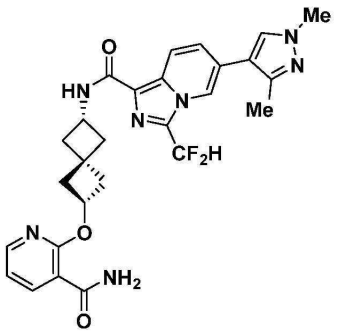
[3534] 실시예 444 (11 mg, 20%)를 모르폴린 대신에 시스-2,6-디메틸모르폴린을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3535] MS (ESI) m/z: 555.2 $(M+H)^+$.

[3536] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.53 (t, J=52 Hz, 1H), 7.39 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 2.65 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 4H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.33 - 2.22 (m, 6H), 2.18 (dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[3537] 분석용 HPLC RT = 1.82분 (방법 A) 및 1.80분 (방법 B), 순도 = 95%.

[3538] 실시예 445. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3539]

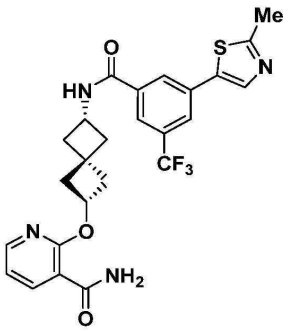
[3540] 실시예 445 (16.8 mg, 63%)를 실시예 427 대신에 실시예 436A를 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3541] MS (ESI) m/z: 536.6 $(M+H)^+$.

[3542] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=52 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.47 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 4H).

[3543] 분석용 HPLC RT = 1.56분 (방법 A) 및 1.59분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3544] 실시예 446. 2-(((aR)-6-(3-(2-메틸티아졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3545]

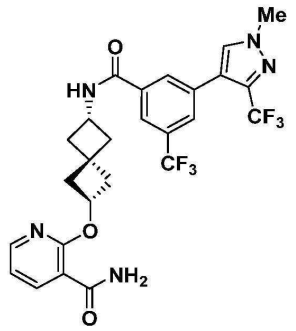
[3546] 실시예 446 (7.7 mg, 37%)을 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3547] MS (ESI) m/z: 517.1 $(M+H)^+$.

[3548] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Hz, 3H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.17 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 4H).

[3549] 분석용 HPLC RT = 1.81분 (방법 A) 및 1.78분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3550] 실시예 447. 2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3551]

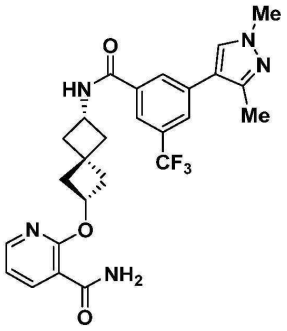
[3552] 실시예 447 (20.2 mg, 89%)을 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3553] MS (ESI) m/z: 568.2 $(M+H)^+$.

[3554] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.8 Hz, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.31 - 2.14 (m, 4H).

[3555] 분석용 HPLC RT = 1.93분 (방법 A) 및 1.98분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3556] 실시예 448. 2-(((aR)-6-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3557]

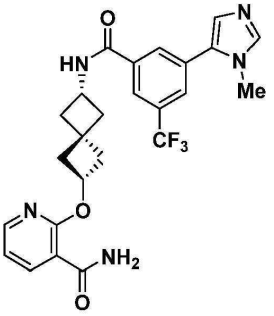
[3558] 실시예 448 (18.1 mg, 82%)을 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3559] MS (ESI) m/z: 514.2 $(M+H)^+$.

[3560] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 4H).

[3561] 분석용 HPLC RT = 1.66분 (방법 A) 및 1.74분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3562] 실시예 449. 2-(((aR)-6-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3563]

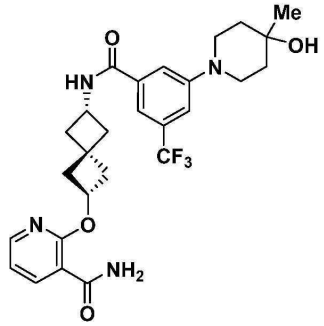
[3564] 실시예 449 (24 mg, 79%)를 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)보론산을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3565] MS (ESI) m/z: 500.4 $(M+H)^+$.

[3566] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (br. s., 1H), 2.38 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 3H).

[3567] 분석용 HPLC RT = 1.49분 (방법 A) 및 1.20분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3568] 실시예 450. 2-(((aR)-6-(3-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3569]

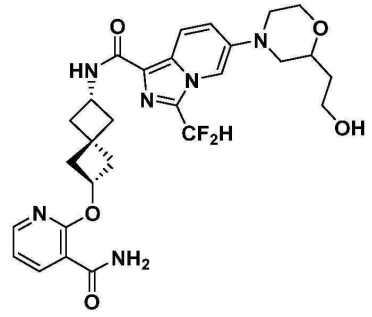
[3570] 실시예 450 (1.4 mg, 4%)을 실시예 436 대신에 실시예 427을 사용하고, 모르폴린 대신에 4-메틸피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3571] MS (ESI) m/z: 533.2 $(M+H)^+$.

[3572] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.48 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.67 (dt, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).

[3573] 분석용 HPLC RT = 1.65분 (방법 A) 및 1.53분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3574] 실시예 451. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-(2-(2-히드록시에틸)모르폴리노)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3575]

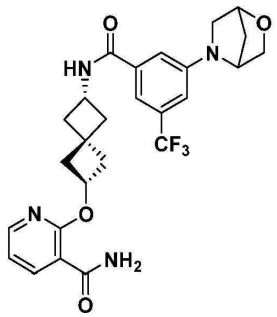
[3576] 실시예 451 (16.7 mg, 27%)을 모르폴린 대신에 2-(모르폴린-2-일)에탄올을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3577] MS (ESI) m/z: 571.4 $(M+H)^+$.

[3578] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=19.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J=52 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.13 (m, 5H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.21 (s, 1H).

[3579] 분석용 HPLC RT = 1.40분 (방법 A) 및 1.31분 (방법 B), 순도 = 90%.

[3580] 실시예 452. 2-(((aR)-6-(3-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3581]

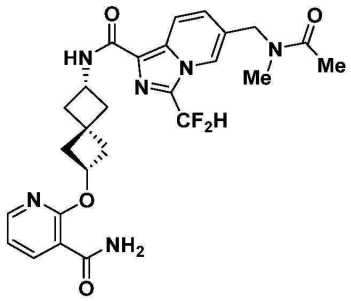
[3582] 실시예 452 (3.5 mg, 11%)를 실시예 436A 대신에 실시예 427을 사용하고, 모르폴린 대신에 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3583] MS (ESI) m/z: 517.5 $(M+H)^+$.

[3584] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 5.21 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.72 (d, J=5.8 Hz, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.46 (dd, J=12.1, 6.6 Hz, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.16 (q, J=7.1 Hz, 1H).

[3585] 분석용 HPLC RT = 1.69분 (방법 A) 및 1.77분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3586] 실시예 453. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((N-메틸아세트아미도)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3587]

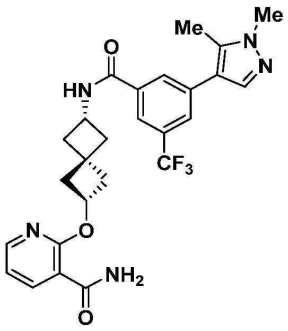
[3588] 실시예 453 (2.9 mg, 7%)을 실시예 436A와 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄의 반응 커플링에서 부산물로서 단리시켰다.

[3589] MS (ESI) m/z: 527.2 $(M+H)^+$.

[3590] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.51 (t, J= 52 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.34 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 3H).

[3591] 분석용 HPLC RT = 1.31분 (방법 A), 순도 = 96%.

[3592] 실시예 454. 2-(((aR)-6-(3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3593]

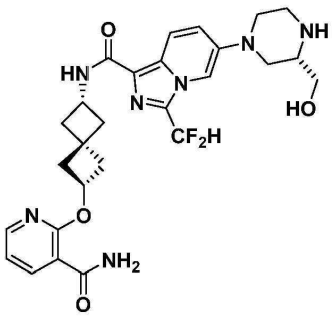
[3594] 실시예 454 (8.2 mg, 23%)를 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3595] MS (ESI) m/z: 514.1 $(M+H)^+$.

[3596] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.19 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.16 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.65 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.28 - 2.13 (m, 4H).

[3597] 분석용 HPLC RT = 1.66분 (방법 A) 및 1.65분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3598] 실시예 455. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-(디플루오로메틸)-6-((S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3599]

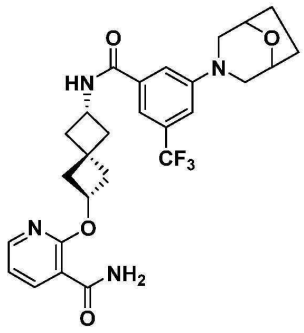
[3600] 실시예 455 (1.5 mg, 2.5%)를 모르폴린 대신에 (S)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트을 사용하고, 이어서 Boc 기의 TFA 탈보호에 의해 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3601] MS (ESI) m/z: 556.2 $(M+H)^+$.

[3602] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=52 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.65 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (d, J=9.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 5H), 1.89 (s, 4H).

[3603] 분석용 HPLC RT = 1.02분 (방법 A) 및 0.92분 (방법 B), 순도 = 85%.

[3604] 실시예 456. 2-(((aR)-6-(3-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시)니코틴아미드의 제조



[3605]

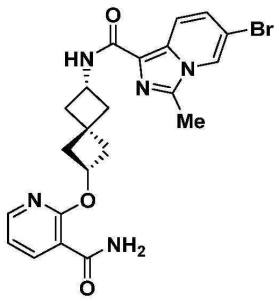
[3606] 실시예 456 (5 mg, 9%)을 실시예 436A 대신에 실시예 427을 사용하고, 모르폴린 대신에 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄을 사용하여 실시예 440과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3607] MS (ESI) m/z: 531.1 $(M+H)^+$.

[3608] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.54 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.91 (d, J=10.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.86 (d, J=18.3 Hz, 5H), 1.24 (s, 3H).

[3609] 분석용 HPLC RT = 1.79분 (방법 A) 및 1.79분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3610] 실시예 457. 6-브로모-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3611]

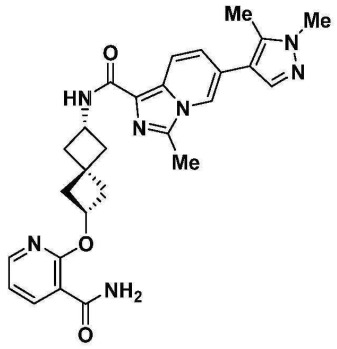
[3612] 실시예 457 (198 mg, 75%)을 중간체 4 대신에 중간체 123을 사용하고, 실시예 42C와 커플링하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[3613] MS (ESI) m/z: 484.2 $(M+H)^+$.

[3614] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 5.21 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 6H).

[3615] 분석용 HPLC RT = 1.58분 (방법 A) 및 1.59분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3616] 실시예 458. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3617]

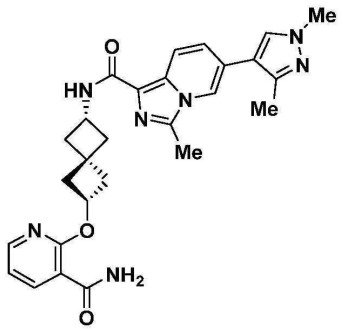
[3618] 실시예 458 (14.8 mg, 47%)을 실시예 427 대신에 실시예 457을 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3619] MS (ESI) m/z: 500.2 $(M+H)^+$.

[3620] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 3H), 7.72 - 7.56 (m, 3H), 7.18 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.35 - 2.14 (m, 5H).

[3621] 분석용 HPLC RT = 1.35분 (방법 A) 및 1.22분 (방법 B), 순도 = 99%.

[3622] 실시예 459. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3623]

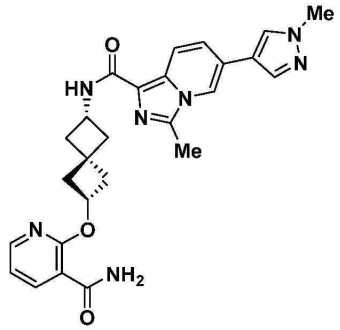
[3624] 실시예 459 (23.3 mg, 75%)를 실시예 427 대신에 실시예 457을 사용하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3625] MS (ESI) m/z: 500.1 $(M+H)^+$.

[3626] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, J=7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 5H).

[3627] 분석용 HPLC RT = 1.48분 (방법 A) 및 1.41분 (방법 B), 순도 = 100%.

[3628] 실시예 460. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아미드의 제조



[3629]

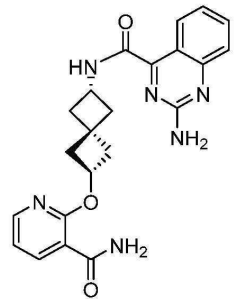
[3630] 실시예 460 (28.8 mg, 93%)을 실시예 427 대신에 실시예 457을 사용하여 실시예 428과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3631] MS (ESI) m/z: 486.2 $(M+H)^+$.

[3632] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, J=12.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.13 (m, 6H).

[3633] 분석용 HPLC RT = 1.30분 (방법 A) 및 1.22분 (방법 B), 순도 = 97%.

[3634] 실시예 461. 2-아미노-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)퀴나졸린-4-카르복스아미드, 2 TFA



[3635]

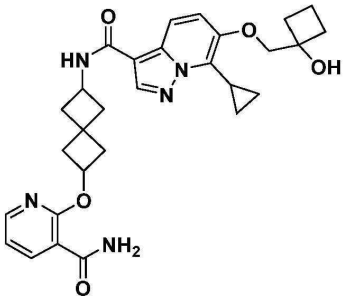
[3636] DMF (0.5 mL) 중 실시예 42C (0.009 g, 0.036 mmol) 및 2-아미노퀴나졸린-4-카르복실산 (6.9 mg, 0.036 mmol)에 DIEA (0.032 mL, 0.182 mmol)에 이어서 BOP (0.018 g, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 461 (0.7 mg, 3% 수율)을 수득하였다.

[3637] MS (ESI) m/z: 419.1 $(M+H)^+$.

[3638] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d 9.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.28 (dd, J=11.3, 7.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 3H).

[3639] 분석용 HPLC RT = 1.27분 (방법 A) 및 1.05분 (방법 B), 순도 = 94%.

[3640] 실시예 462. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-7-시클로프로필-6-((1-히드록시시클로부틸)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드, TFA의 제조



[3641]

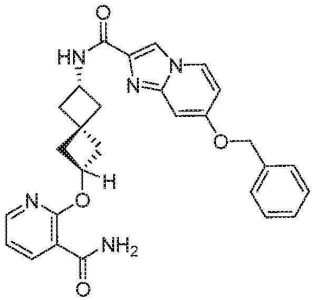
[3642] 중간체 42C (25 mg, 0.101 mmol)를 무수 PhMe (2 mL) 중에 현탁시킨 다음, Me_3Al (PhMe) (0.152 mL 중 2 M, 0.303 mmol)을 적가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 중간체 127 (32 mg, 0.101 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA로 조심스럽게 켄칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 462 (7.4 mg, 13%)를 수득하였다.

[3643] MS (ESI) m/z: 532.3 $(M+H)^+$.

[3644] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.16 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 1.95 (m, 10H), 1.75 - 1.47 (m, 4H), 1.06 - 0.98 (m, 2H).

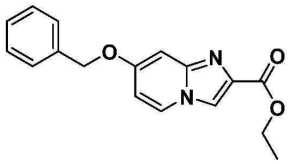
[3645] 분석용 HPLC RT = 1.562분 (방법 A) 및 1.550분 (방법 B), 순도 = 96%.

[3646] 실시예 463. 7-(벤질옥시)-N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드, TFA 염의 제조.



[3647]

[3648] 실시예 463A. 에틸 7-(벤질옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실레이트의 제조



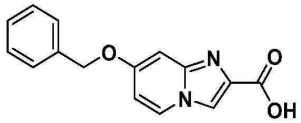
[3649]

[3650] 바이알에서, EtOH (10 mL) 중 5-(벤질옥시)피리딘-2-아민 (0.72 g, 3.60 mmol) 및 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (0.451 mL, 3.60 mmol)를 합하고, 반응 혼합물을 80℃로 가열하였다. 24시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 실시예 463A (0.70 g, 66% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[3651] LCMS(ESI) m/z: 296.9 $[M+H]^+$.

[3652] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.51 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[3653] 실시예 463B. 7-(벤질옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산의 제조

[3654] 

[3655] 실시예 463A (0.23 g, 0.77 mmol)를 THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 및 1M 수성 LiOH (1.55 mL, 1.55 mmol)에 넣었다. 반응물을 마이크로웨이브에서 120℃에서 20분 동안 가열하였다. 용매를 농축시킨 다음, 1N HCl을 첨가하고, 생성된 고체를 수집하여 실시예 463B (0.165 g, 79% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3656] LCMS(ESI) m/z: 269.0 $[M+H]^+$.

[3657] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 2H), 7.60 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.12 (s, 2H).

[3658] 실시예 463.

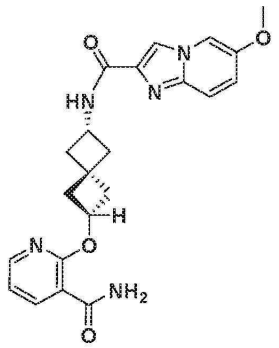
[3659] 실시예 463B (48.1 mg, 0.179 mmol) 및 실시예 42C (89 mg, 0.35 mmol)에 DMF (0.25 mL)에 이어서 BOP (79 mg, 0.18 mmol) 및 DIEA (0.09 mL, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 463 (8.3 mg, 7% 수율)을 수득하였다.

[3660] LCMS(ESI) m/z: 498.2 $[M+H]^+$.

[3661] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.43 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 7.38 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 2.66 (dt, J=10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 5H).

[3662] 분석용 HPLC 1.77분 (방법 A) 및 1.46분. (방법 B), 순도 94%.

[3663] 실시예 464. N-((aR)-6-((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드, TFA 염의 제조

[3664] 

[3665] 실시예 464를 5-(벤질옥시)피리딘-2-아민 대신에 5-메톡시피리딘-2-아민으로부터 출발하여 실시예 463과 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물 (12.3 mg, 29% 수율)을 수득하였다.

[3666] LCMS(ESI) m/z: 422.1 $[M+H]^+$,

[3667] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=1.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.50 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 5.21 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 5H).

[3668] 분석용 HPLC 1.40분 (방법 A) 및 1.14분(방법 B), 순도 98%.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> SPIROCYCLOHEPTANES AS INHIBITORS OF ROCK

<130> 12647 WO

<150> US62/278122

<151> 2016-01-13

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FITC-AHA at N Terminus attached at A1 - A11

<220><221> MISC_FEATURE

<223> OH at C Terminus attached at A1 - A11

<400> 1

Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala

1 5 10