



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0024014
(43) 공개일자 2022년03월03일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4155</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/454</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 231/22</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 401/10</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 409/10</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 403/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4155</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7040740</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년05월14일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년12월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IL2020/050526</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/230136
 국제공개일자 2020년11월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 16/411,168 2019년05월14일 미국(US)
 62/847,348 2019년05월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 메타보메드 리미티드
 이스라엘 81220 야브네 하키순 스트리트 18</p> <p>(72) 발명자
 나카체 필립
 이스라엘 81220 네스 지오나 에첼 19
 에레즈 옴리
 이스라엘 7631003 레호보트 에이피티 8 하라즈 스트리트 3
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 유미특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **ACSS2 저해제 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 항암 요법, 알코올 중독 및 바이러스 감염 (예를 들어, CMV)의 치료로서 활성을 갖는 신규한 ACSS2 억제제, 그의 조성물 및 제조 방법, 및 바이러스 감염, 알코올 중독, 알코올성 지방간염 (ASH), 비알코올성 지방간염 (NASH), 비만/체중 증가, 불안, 우울증, 외상 후 스트레스 장애, 염증성/자가면역 병태, 및 전이성 암, 진행성 암 및 다양한 유형의 dmg 내성 암을 비롯한 암을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 231/22 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 409/10 (2013.01)

구토플로스 안드레아스

미국 02116 매사추세츠주 보스턴 아파트 2 20 페이
엣 스트리트

(72) 발명자

보티 시몬느

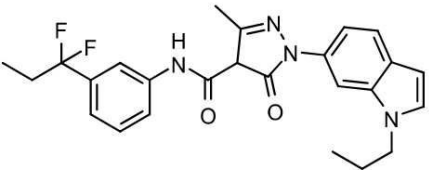
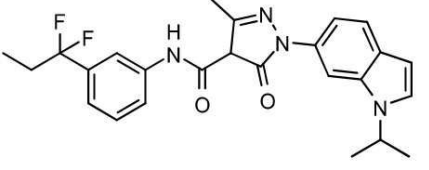
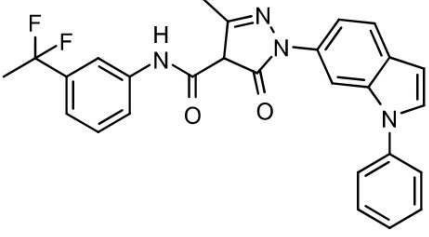
이스라엘 7630242 레호보트 에이피티 32 하나씨 하
리손 스트리트 52비

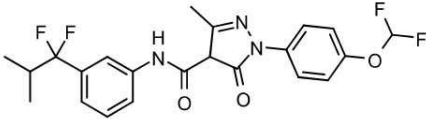
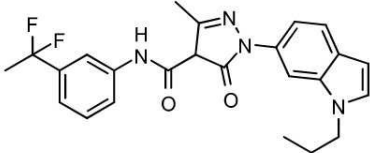
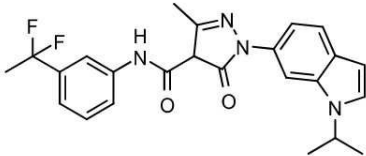
명세서

청구범위

청구항 1

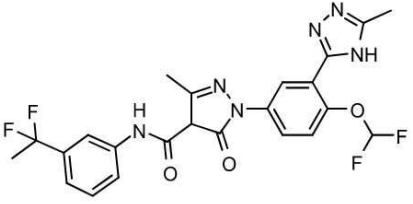
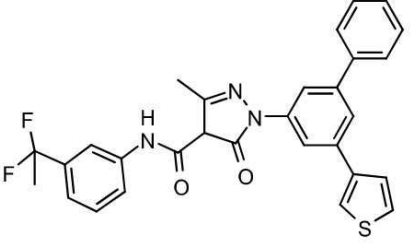
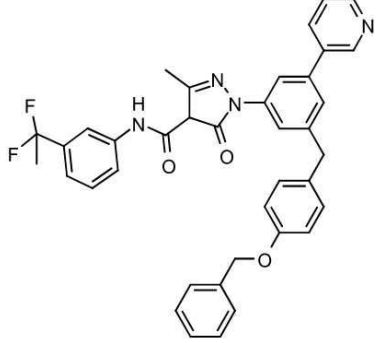
하기 구조로 표시되는 화합물:

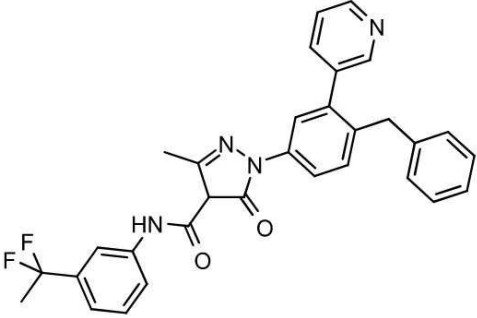
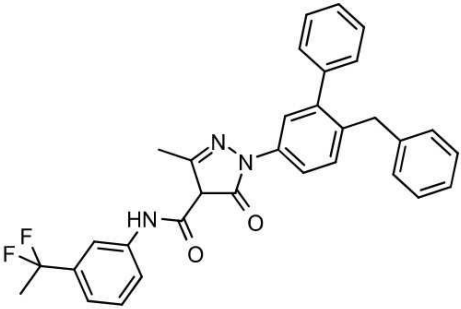
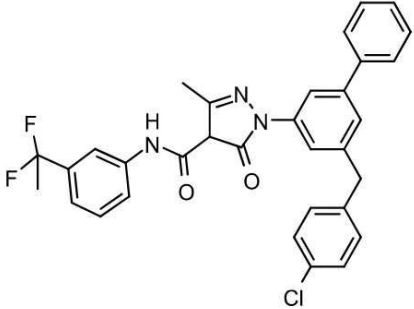
화합물 이름	구조
359	
360	
361	

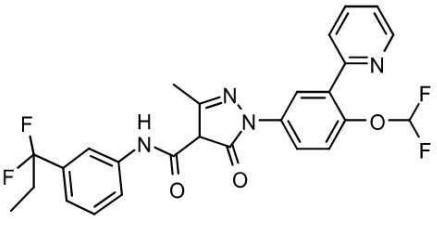
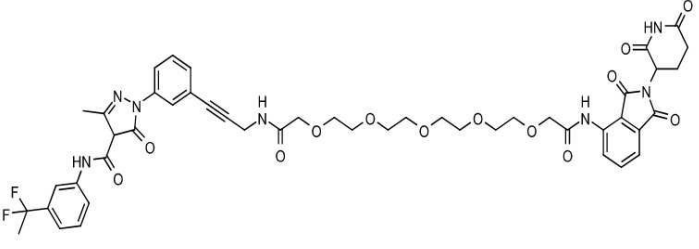
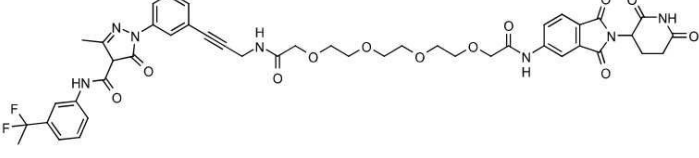
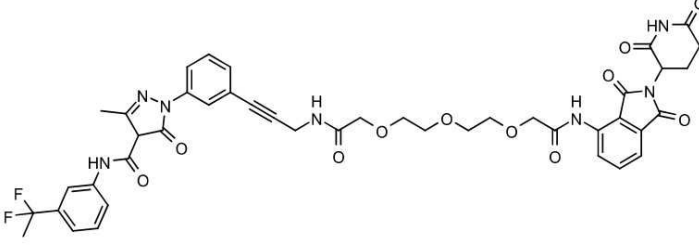
<p>362</p>	
<p>363</p>	
<p>364</p>	

<p>365</p>	
<p>366</p>	
<p>367</p>	

<p>368</p>	
<p>369</p>	
<p>370</p>	

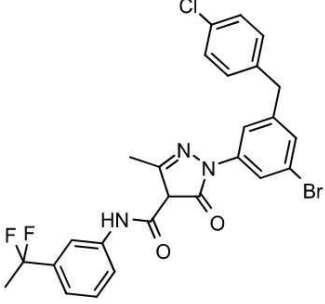
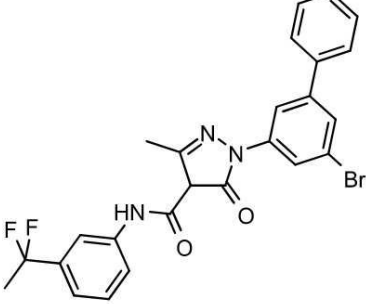
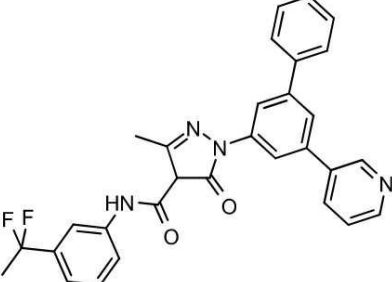
<p>371</p>	
<p>372</p>	
<p>373</p>	

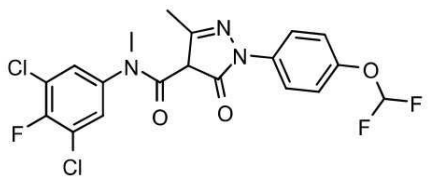
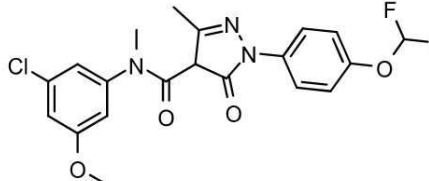
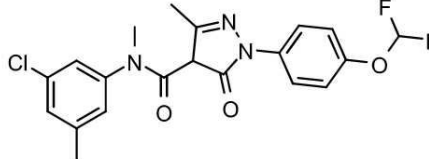
<p>374</p>	
<p>375</p>	
<p>376</p>	

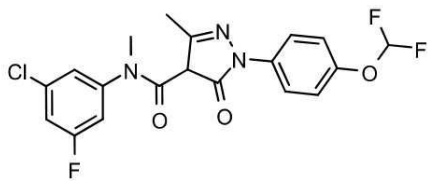
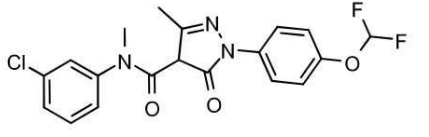
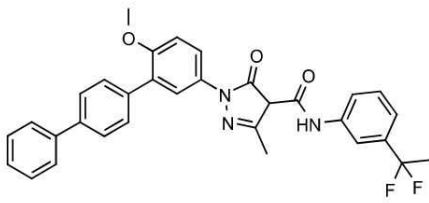
<p>377</p>	
<p>378</p>	
<p>379</p>	
<p>380</p>	


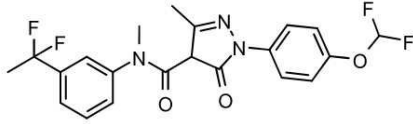
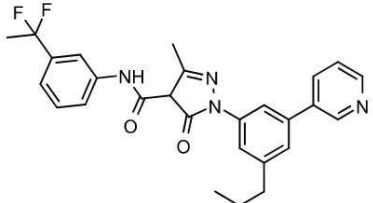

<p>381</p>	
<p>382</p>	
<p>383</p>	
<p>384</p>	

<p>385</p>	
<p>386</p>	
<p>387</p>	

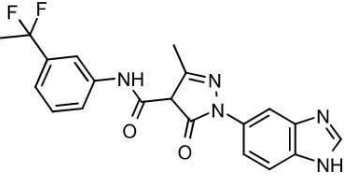
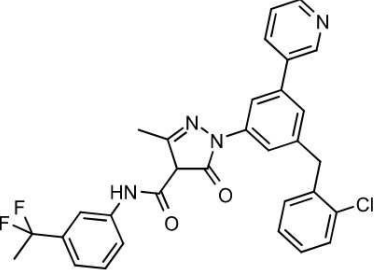
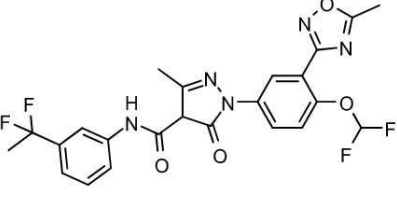
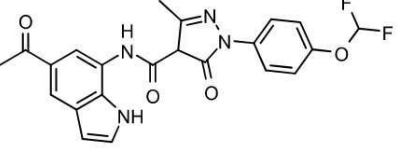
<p>388</p>	
<p>389</p>	
<p>390</p>	

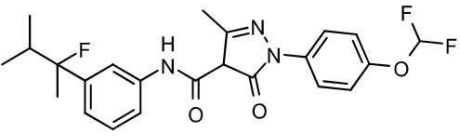
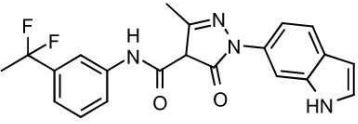
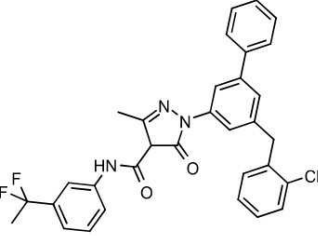
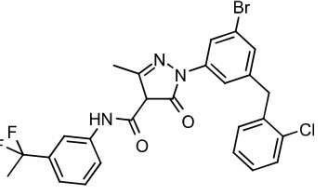
<p>391</p>	
<p>392</p>	
<p>393</p>	

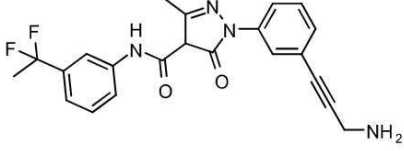
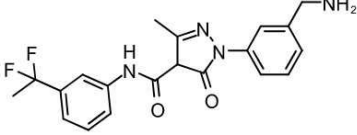
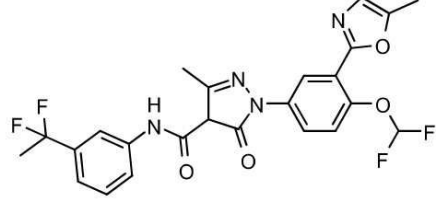
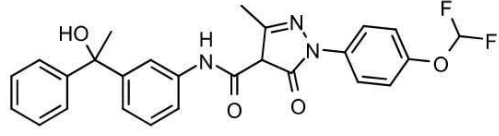
<p>394</p>	
<p>395</p>	
<p>396</p>	

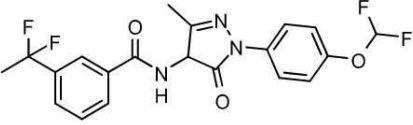
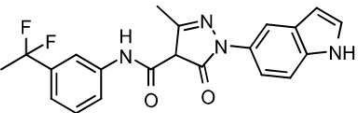
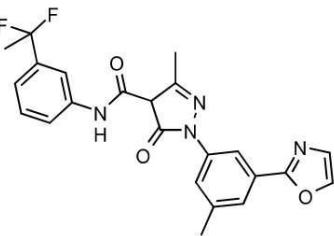
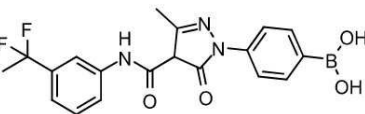
<p>397</p>	
<p>398</p>	
<p>399</p>	
<p>400</p>	

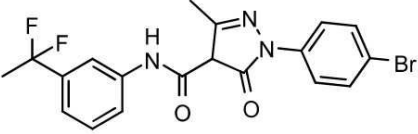
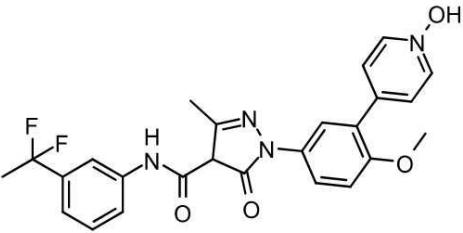
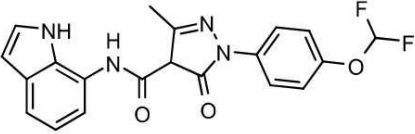
<p>401</p>	
<p>402</p>	
<p>403</p>	
<p>404</p>	

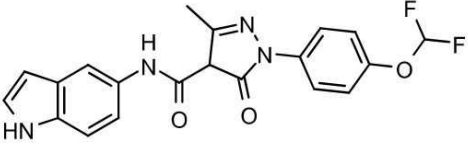
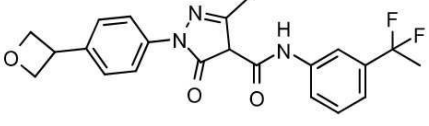
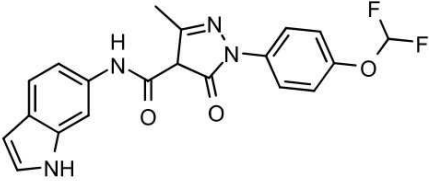
<p>405</p>	
<p>406</p>	
<p>407</p>	
<p>408</p>	

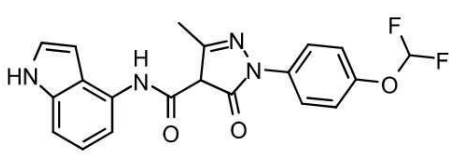
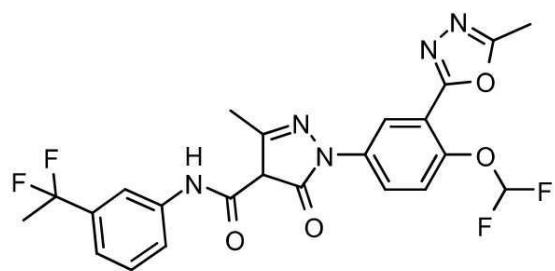
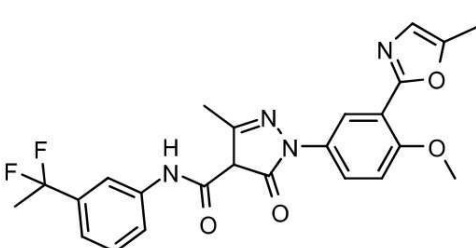
<p>409</p>	
<p>410</p>	
<p>411</p>	
<p>412</p>	

<p>413</p>	
<p>414</p>	
<p>415</p>	
<p>416</p>	

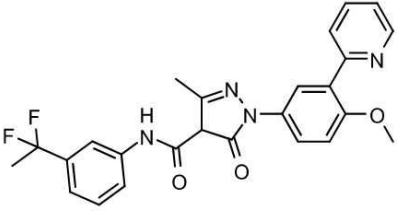
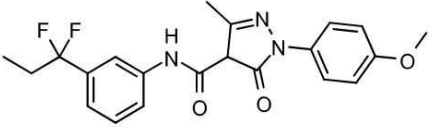
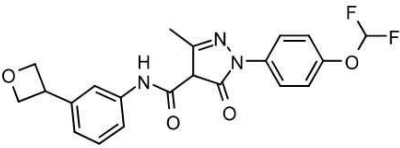
<p>418</p>	
<p>419</p>	
<p>420</p>	
<p>421</p>	

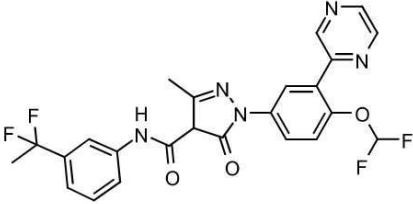
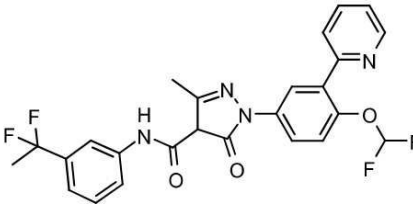
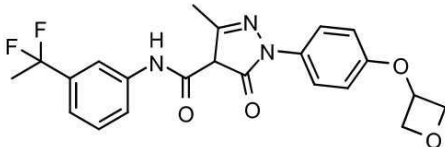
<p>422</p>	
<p>423</p>	
<p>424</p>	

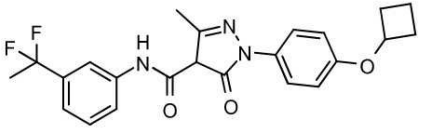
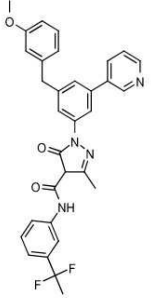
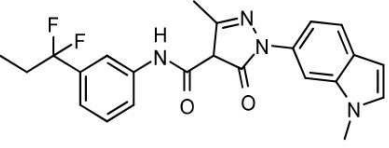
<p>425</p>	
<p>426</p>	
<p>427</p>	

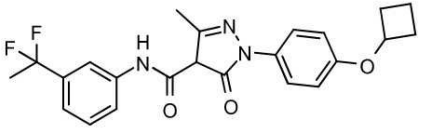
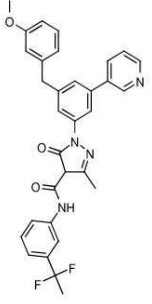
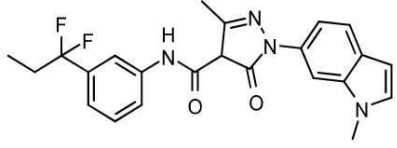
<p>428</p>	
<p>429</p>	
<p>430</p>	

<p>431</p>	
<p>432</p>	
<p>433</p>	

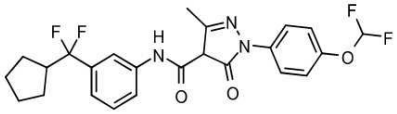
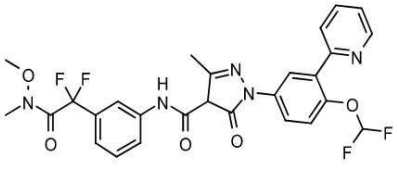
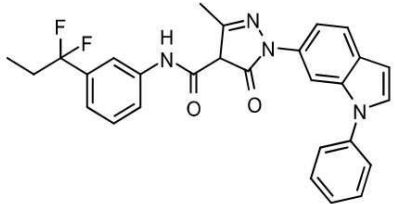
<p>434</p>	
<p>435</p>	
<p>436</p>	

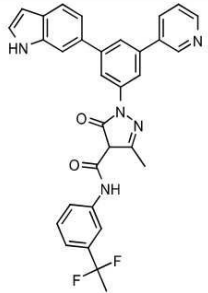
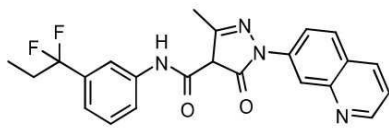
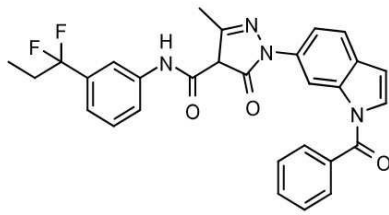
<p>437</p>	
<p>438</p>	
<p>439</p>	

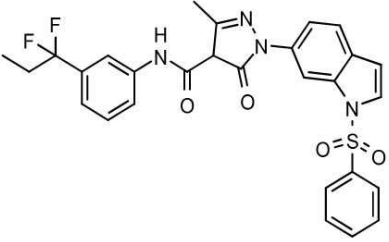
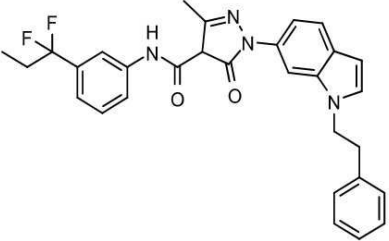
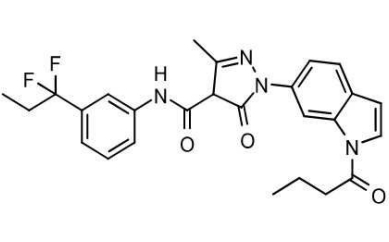
<p>440</p>	
<p>461</p>	
<p>462</p>	

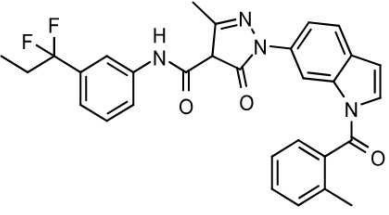
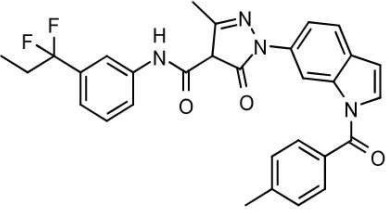
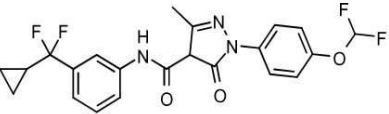
<p>440</p>	
<p>461</p>	
<p>462</p>	

<p>466</p>	
<p>467</p>	
<p>468</p>	

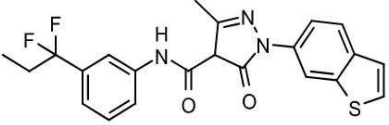
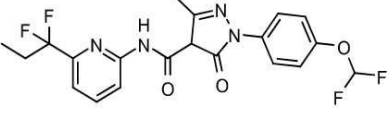
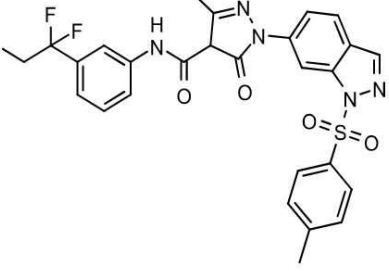
<p>470</p>	
<p>471</p>	
<p>472</p>	

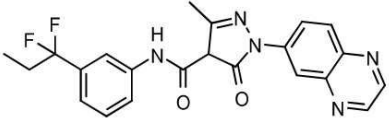
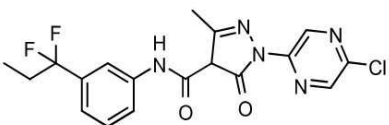
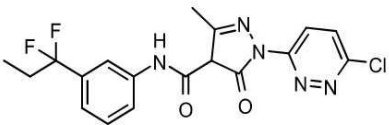
<p>473</p>	
<p>474</p>	
<p>475</p>	

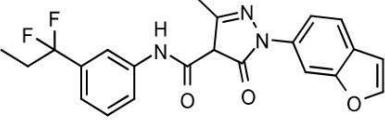

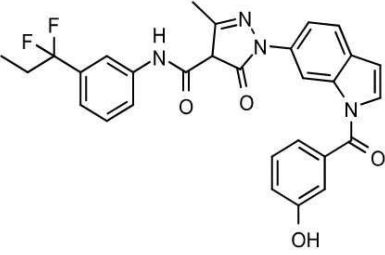
<p>476</p>	
<p>477</p>	
<p>478</p>	

<p>479</p>	
<p>480</p>	
<p>481</p>	

<p>482</p>	
<p>483</p>	
<p>484</p>	

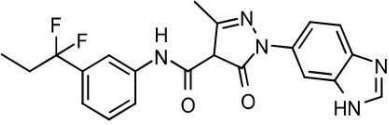
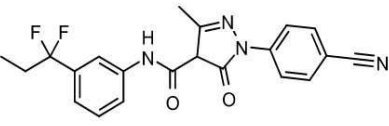
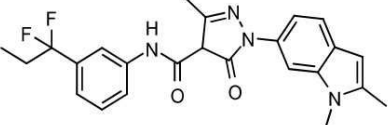
<p>485</p>	
<p>486</p>	
<p>487</p>	

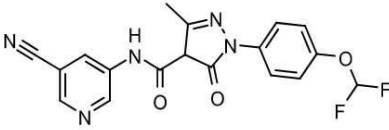
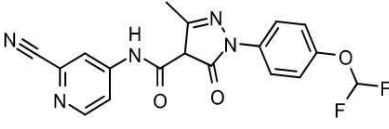
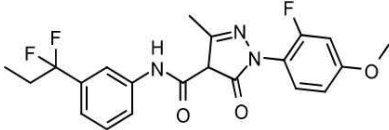
<p>488</p>	
<p>489</p>	
<p>490</p>	

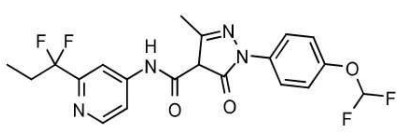
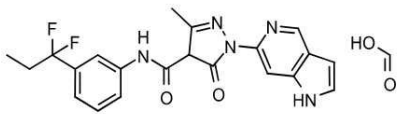
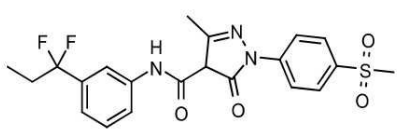
<p>491</p>	
<p>492</p>	
<p>493</p>	

<p>494</p>	
<p>495</p>	
<p>496</p>	

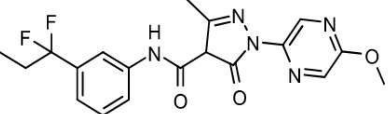
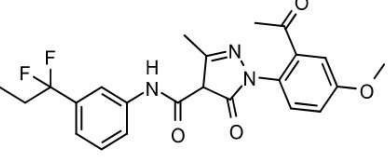
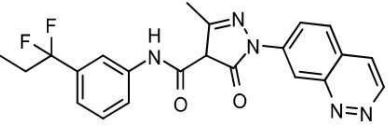
<p>497</p>	
<p>498</p>	
<p>499</p>	

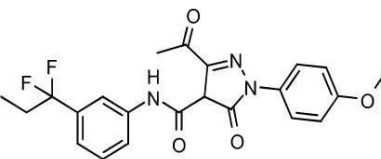
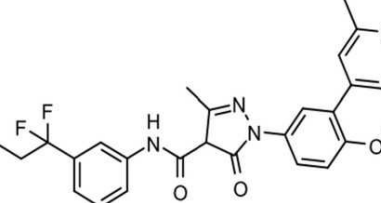
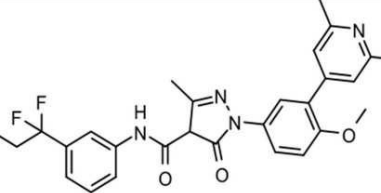
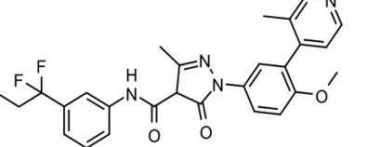
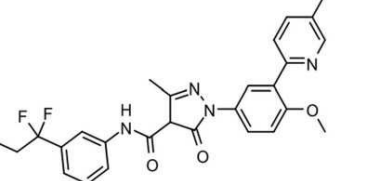
<p>500</p>	
<p>501</p>	
<p>502</p>	

<p>503</p>	
<p>504</p>	
<p>505</p>	

<p>506</p>	
<p>507</p>	
<p>508</p>	

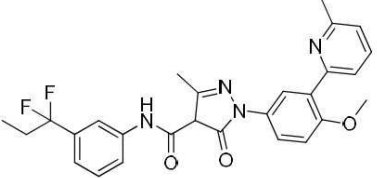
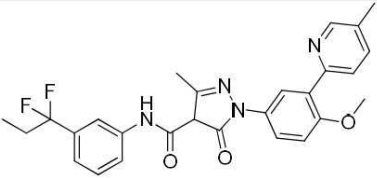
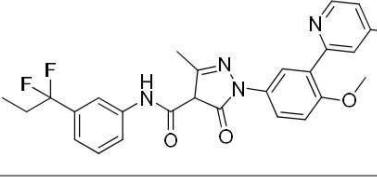
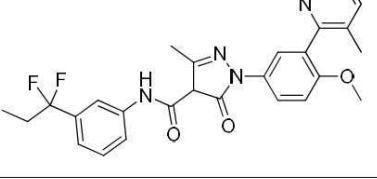
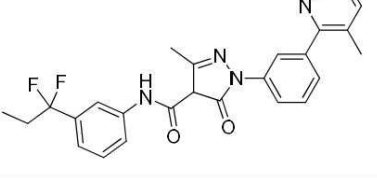
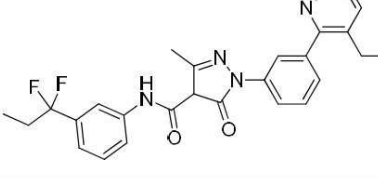
<p>509</p>	
<p>510</p>	
<p>511</p>	

<p>512</p>	
<p>516</p>	
<p>524</p>	

<p>529</p>	
<p>530</p>	
<p>531</p>	
<p>532</p>	
<p>534</p>	

535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

549	
550	
551	
552	
553	
554	

555	
556	
557	
558	
559	
560	

561	
562	
563	
564	
565	
566	

567	
568	
569	
570	
571	
572	

573	
574	
575	
576	
577	
578	

579	
580	
581	
582	
583	
584	

585	
586	
587	
588	
589	
590	

591	
592	

또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2) 억제제인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 암으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 암이 간세포 암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암 (예를 들어, 유방의 침윤성 관 암종, 삼중-음성 유방암), 전립선암, 간암, 뇌암, 난소암, 폐암, 루이스 폐암(LLC), 결장 암종, 췌장암, 신세포 암종 및 유선 암종의 목록으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 암이 조기 암, 진행성 암, 침윤성 암, 전이성 암, 약물 내성 암 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 외과적 개입, 또는 이들의 임의의 조합으로 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 항암 요법과 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항암 요법이 화학요법, 면역요법, 방사선 요법, 생물학적 요법, 외과적 개입, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 암으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 종양 성장이 상기 암의 암세포에 의한 증가된 아세테이트 흡수에 의해 향상되고; 여기서 암세포가 저산소 스트레스 하에 있고; 여기서 종양 성장은 지질 (예를 들어, 지방산) 합성의 억제 및/또는 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된 히스톤 아세틸화 및 기능의 조절; 또는 이들의 임의의 조합으로 인해 억제되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 증가된 아세테이트 흡수가 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 세포와, 상기 세포에서 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/거나 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/거나 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 세포가 암세포인 방법.

청구항 14

ACSS2 억제제 화합물을 ACSS2 효소에 결합시키기에 유효한 양으로, ACSS2 효소를 제1항 또는 제2항에 따른 ACSS2 억제제 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, ACSS2 억제제 화합물을 ACSS2 효소에 결합시키는 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 세포와, 상기 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 세포가 암세포인, 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 합성이 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 암세포와, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 암세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 아세테이트 대사가 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 암세포가 저산소 스트레스 하에 있는 것인, 방법.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 알코올 중독으로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상체에서 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 억제 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 인간 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 억제 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 인간 사이토메갈로바이러스 (HCMV) 감염인, 방법.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상

체에서 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제 (inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 비알코올성 지방간염 (NASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제 (suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 27

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 대사 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 대사 장애가 비만, 체중 증가, 간 지방증 및 지방간 질환으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 29

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 신경정신병 질환 또는 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제 (suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 신경정신병적 질환 또는 장애가 불안, 우울증, 정신분열증, 자폐증 및 외상후 스트레스 장애로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 31

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 염증성 병태를 앓고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 32

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 자가면역 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법.

청구항 33

제1항 또는 제2항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 신규한 ACSS2 억제제, 그의 조성물 및 제조 방법, 및 바이러스 감염 (예를 들어, CMV), 알코올 중독, 알코올성 지방간염 (ASH), 비알코올성 지방간염 (NASH), 비만, 체중 증가 및 간 지방증을 포함한 대사 장애, 불안, 우울증, 정신분열증, 자폐증 및 외상 후 스트레스 장애를 포함한 신경 정신 질환, 염증성/자가면역 병태,

[0001]

및 전이성 암, 진행성 암 및 약물 내성 암의 다양한 유형을 포함한 암의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 암은 미국에서 심장병에 이어 두 번째로 흔한 사망 원인이다. 미국에서 암은 사망 4명 중 1명을 차지한다. 1996-2003년에 진단된 모든 암 환자의 5년 상대 생존율은 1975-1977년의 50%에서 증가한 66%이다 (*Cancer Facts & Figures American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)*). 2000년에서 2009년 사이에 새로운 암 사례의 비율은 남성의 경우 매년 평균 0.6%씩 감소했으며 여성의 경우에는 동일하게 유지되었다. 2000년부터 2009년까지 모든 암으로 인한 사망률은 남성의 경우 매년 평균 1.8%, 여성의 경우 매년 1.4% 감소했다. 이러한 생존율의 개선은 조기 진단의 진전과 치료의 개선을 반영한다. 저독성을 갖고 매우 효과적인 항암제를 발견하는 것이 암 연구의 주요 목표이다.
- [0003] 세포 성장 및 증식은 대사와 밀접하게 조정된다. 정상 세포와 암세포 사이의 잠재적으로 뚜렷한 대사 차이로 인해 새로운 항암 치료제의 발견에 대한 접근 방식으로서 대사 효소를 표적으로 삼는 데 새로운 관심을 불러일으켰다.
- [0004] 이제 본원에서 낮은 산소 및 낮은 영양 이용 가능성 (즉, 저산소 상태(condition))을 갖는 것으로 정의된, 대사적으로 스트레스를 받는 미세 환경 내의 암세포는 게놈 불안정성, 변경된 세포 생체 에너지 및 침습적 거동과 같은 많은 종양 촉진 특성을 채택한다는 것이 인정된다. 또한, 이러한 암세포는 종종 본질적으로 세포 사멸에 내성이 있으며 종양 부위의 혈관 구조에서 물리적으로 분리되어 성공적인 면역 반응, 약물 전달 및 치료 효율성을 손상시킬 수 있으며, 이에 따라 재발 및 전이를 촉진하여 궁극적으로 환자 생존을 크게 감소시킨다. 따라서 대사적으로 스트레스를 받는 암세포에서 치료 표적을 정의하고 치료 효능을 높이기 위한 새로운 전달 기술을 개발하는 것이 절대적으로 필요하다. 예를 들어, 에너지 및 바이오매스 생산을 지원하기 위해 대체 영양소 (예를 들어, 아세테이트)에 대한 암세포의 특정 대사의존성은 새로운 표적 치료제 개발의 기회를 제공할 수 있다.
- [0005] **암 치료 표적으로서의 아세틸-CoA 합성 효소, ACSS2**
- [0006] 아세틸-CoA는 생물 에너지, 세포 증식, 및 유전자 발현 조절에서 핵심적인 역할을 하는 탄소 대사의 중심 노드를 나타낸다. 고도의 해당과정 또는 저산소성 종양은 영양소 제한 조건에서 세포 성장과 생존을 지원하기 위해 이 대사산물을 충분한 양으로 생성해야 한다. 아세테이트는 저산소증에서 아세틸-CoA의 중요한 공급원이다. 아세테이트 대사의 억제는 종양 성장을 손상시킬 수 있다. 핵세포질 아세틸-CoA 합성 효소인 ACSS2는 탄소원으로 아세테이트를 포획하여 종양에 아세틸-CoA의 주요 공급원을 공급한다. 성장 또는 발달에서 총 결핍(gross deficits)이 없음에도 불구하고 ACSS2가 결핍된 성체 마우스는 간세포 암종의 두 가지 다른 모델에서 종양 부담의 상당한 감소를 나타낸다. ACSS2는 인간 종양의 많은 부분에서 발현되며, 그 활성은 지질과 히스톤 모두로의 세포 아세테이트 흡수의 대부분을 담당한다. 또한, ACSS2는 저산소증 및 저혈청에서 배양된 유방암 및 전립선 암 세포의 성장 및 생존에 중요한 효소로서 바이어스되지 않은 기능적 게놈 스크린에서 확인되었다. ACSS2의 높은 발현은 유방의 침윤성 관 암종, 삼중-음성 유방암, 교모세포종, 난소암, 췌장암 및 폐암에서 흔히 발견되며, 종종 ACSS2 발현이 낮은 종양과 비교할 때 더 높은 등급의 종양 및 낮은 생존율과 직접적으로 연관된다. 이러한 관찰은 ACSS2를 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성으로 규정할 수 있다.
- [0007] 종양 형성의 특성으로 인해, 암세포는 영양 및 산소 이용 가능성이 심각하게 손상되는 환경에 끊임없이 직면한다. 이러한 가혹한 조건에서 생존하기 위해 암세포 변형은 종종 지속적인 세포 증식에 의해 부과되는 에너지 및 바이오매스에 대한 요구를 충족시키기 위해 대사의 큰 변화와 결합된다. 최근 여러 보고서에 따르면 아세테이트는 아세틸-CoA 합성효소 2 (ACSS2) 의존적 방식으로 일부 유형의 유방, 전립선, 간 및 뇌 종양에서 중요한 영양 공급원으로 사용된다. 아세테이트와 ACSS2는 지방산과 인지질 풀 내에서 상당한 부분의 탄소를 공급하는 것으로 나타났다 (Comerford 등 Cell 2014; Mashimo 등 Cell 2014; Schug 등 Cancer Cell 2015). 복제 수 증가 또는 높은 발현으로 인한 ACSS2의 높은 수준은 인간 유방 전립선 및 뇌 종양의 질환 진행과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 저산소 조건에서 종양 성장에 필수적인 ACSS2는 세포의 정상적인 성장에는 필수적이지 않으며 ACSS2가 없는 마우스는 정상적인 표현형을 나타냈다 (Comerford 등 2014). ACSS2에 대한 의존도 증가로의 전환은 유전적 변화 때문이 아니라 종양 미세 환경의 대사 스트레스 조건 때문이다. 정상적인 산화 조건에서 아세틸-CoA는 일반적으로 시트레이트 분해효소 활성을 통해 시트레이트로부터 생성된다. 그러나 저산소 상태에서, 세포가 혐기성 대사에 적응할 때 아세테이트는 아세틸-CoA의 주요 공급원이 되므로 ACSS2가 필수적이며 사실상 저산소 상태에서 합성적으로 치명적이다 (Schug 등, *Cancer Cell*, 2015, 27:1, pp. 57-71 참조). 여러 연구에서 누적된 증거는 ACSS2가 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성일 수 있음을 시사한다.

- [0008] ACSS2를 발현하는 특정 종양에서, 성장 또는 생존에 대한 아세테이트에 대한 엄격한 의존성이 있으며, 이 비필수적 효소의 선택적 억제제는 새로운 항암 치료제의 개발을 위한 흔치 않게 무르익은 기회를 나타낼 수 있다. 정상적인 인간 세포와 조직이 ACSS2 효소의 활성화에 크게 의존하지 않는다면, 그러한 제제가 유리한 치료적 창으로 ACSS2-발현 종양의 성장을 억제할 수 있을 가능성이 있다.
- [0009] 비알코올성 지방간염 (NAFLD) 및 알코올성 지방간염 (ASH)은 발병(pathogenesis) 및 조직병리가 유사하지만 병인(etiology) 및 역학이 상이하다. NAFLD 및 ASH는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 알코올성 지방간 질환 (AFLD)의 진행된 단계이다. NAFLD는 만성 간 질환 (바이러스, 자가면역, 유전 등)의 다른 명백한 원인이 없고 알코올 섭취량은 $\leq 20-30$ g/일인, 간에 과도한 지방 축적 (지방증)이 특징이다. 반대로 AFLD는 지방증의 존재와 $>20-30$ g/일의 알코올 소비로 정의된다.
- [0010] 간세포 에탄올 대사는 대부분 다른 조직에서 크랩스 회로 산화, 지방산 합성에 사용하거나 단백질 아세틸화를 위한 기질로서 사용하기 위해 아세틸-조효소 A (아세틸-coA)에 혼입될 수 있는 최종 생성물로서 유리 아세테이트를 생성한다. 이 전환은 아실-조효소 A 합성효소 단체 패밀리 구성원 1 및 2 (ACSS1 및 ACSS2)에 의해 촉매된다. 염증 조절에서 아세틸-coA 합성의 역할은 세포 에너지 공급과 염증성 질환 사이의 관계에 대한 새로운 연구 분야를 연다. 에탄올은 증가된 히스톤 아세틸화를 통해 정상적인 조절 메커니즘으로부터 유전자 전사를 분리함으로써 대식세포 사이토카인 생산을 향상시키고 에탄올 대사산물 아세테이트를 아세틸-coA로 전환하는 것이 이 과정에서 중요하다는 것이 밝혀졌다.
- [0011] 아세틸-coA 합성효소가 상향조절되어 에탄올 대사산물 아세테이트를 과량의 아세틸-coA로 전환시키고, 이는 기질 농도 및 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제의 증가에 의해 전염증성 사이토카인 유전자 히스톤 아세틸화를 증가시켜 강화된 유전자 발현 및 염증 반응의 연속으로 이어지는 급성 알코올성 간염에서 염증이 증진되는 것으로 시사되었다. 이러한 발견의 임상적 의미는 HDAC 또는 ACSS 활성의 조절이 인간의 알코올성 간 손상의 임상 경과에 영향을 미칠 수 있다는 것이다. ACSS1 및 2 억제제가 정상적인 대사 경로를 통한 아세틸-coA의 흐름에 영향을 미치지 않으면서 에탄올 관련 히스톤 변화를 조절할 수 있다면 급성 알코올성 간염에서 매우 필요한 효과적인 치료 옵션이 될 가능성이 있다. 따라서, 아세테이트로부터 대사적으로 이용 가능한 아세틸-coA의 합성은 전염증성 유전자 히스톤의 증가된 아세틸화 및 결과적으로 에탄올에 노출된 대식세포에서 염증 반응의 향상에 중요하다. 이 기전은 급성 알코올성 간염에서 잠재적인 치료 표적이다.
- [0012] 세포질 아세틸-CoA는 드노보 지방산 (FA) 합성을 포함하는(including) 다중 동화 반응의 전구체이다. FA 합성의 억제는 지방간 대사 증후군과 관련된 이환율 및 사망률에 유리하게 영향을 미칠 수 있고 (Wakil SJ, Abu-Elheiga LA. 2009. 'Fatty acid metabolism: Target for metabolic syndrome'. *J. Lipid Res.*), 지방산 대사를 조절하는 아세틸-CoA 카복실라제 (ACC)의 중추적인 역할 때문에 ACC 억제제는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알코올성 지방간염 (NASH)을 포함한 여러 대사 질환의 임상 약물 표적으로 조사 중이다. ACSS2의 억제는 간세포 에탄올 대사로 인해 간에 높은 수준으로 존재하는 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 플럭스에 대한 효과를 통해 간의 지방산 축적을 직접적으로 감소시킬 것으로 예상된다. 더욱이 ACSS2 억제제는 정상 조건에서 Ac-CoA의 주요 공급원이 아닌 아세테이트로부터의 플럭스에만 영향을 미칠 것으로 예상되기 때문에 ACC 억제제보다 더 나은 안전성 프로파일을 가질 것으로 예상된다 (Harriman G 등, 2016. "Acetyl-CoA Carboxylase inhibition by ND-630 reduces hepatic steatosis, improves insulin sensitivity, and modulates dyslipidemia in rats" *PNAS*). 또한 ACSS2가 결핍된 마우스는 식이 유도 비만 모델에서 감소된 체중 및 간 지방증을 나타냈다 (Z. Huang 등., ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism *PNAS* 115, (40), E9499-E9506, 2018).
- [0013] ACSS2는 또한 특정 조건 (저산소증, 고지방 등)에서 핵으로 들어가고 아세틸-CoA 및 크로토닐-CoA를 이용 가능하게 하여 히스톤 아세틸화 및 크로토닐화에 영향을 미치고 이에 의해 유전자 발현을 조절하는 것으로 나타났다. 예를 들어, ACSS2 감소는 많은 뉴런 유전자의 발현에 영향을 미치는 뉴런에서 핵 아세틸-CoA 및 히스톤 아세틸화 수준을 낮추는 것으로 나타났다. 해마에서 ACSS2의 이러한 감소는 기억 및 신경 가소성에 영향을 미친다 (Mews P, 등., *Nature*, Vol 546, 381, 2017). 이러한 후성유전학적 변형은 불안, PTSD, 우울증 등과 같은 신경정신병적 질환에 연루되어 있다 (Graff, J 등. *Histone acetylation: molecular mnemonics on chromatin. Nat Rev. Neurosci.* 14, 97-111 (2013)). 따라서 ACSS2의 억제제는 이러한 병태에서 유용한 적용을 찾을 수 있다.
- [0014] 핵 ACSS2는 또한 리소좀 생합성, 자가포식을 촉진하고 히스톤 H3 아세틸화에 영향을 미침으로써 뇌종양형성을 촉진하는 것으로 나타났다 (Li, X 등: *Nucleus-Translocated ACSS2 Promotes Gene Transcription for*

Lysosomal Biogenesis and Autophagy, Molecular Cell 66, 1 -14, 2017). 또한, 핵 ACSS2는 아세틸화에 의해 HIF-2알파를 활성화하여 특정 신세포 암종 및 교모세포종과 같은 HIF2알파-유도 암의 성장 및 전이를 촉진하는 것으로 나타났다 (Chen, R. 등. Coordinate regulation of stress signaling and epigenetic events by ACSS2 and HIF-2 in cancer cells, Plos One, 12 (12) 1-31, 2017).

발명의 내용

- [0015] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아미드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 화합물은 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2) 억제제이다.
- [0016] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아미드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 암으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 암은 간세포 암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암 (예를 들어, 유방의 침윤성 관 암종, 삼중-음성 유방암), 전립선암, 간암, 뇌암, 난소암, 폐암, 루이스 폐 암종 (LLC), 결장 암종, 췌장암, 신세포 암종 및 유선 암종의 목록으로부터 선택된다. 다양한 실시 양태에서, 암은 조기 암, 진행성 암, 침윤성 암, 전이성 암, 약물 내성 암 또는 이들의 임의의 조합이다. 다양한 실시 양태에서, 대상체는 이전에 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 외과적 개입, 또는 이들의 임의의 조합으로 치료받은 적이 있다. 다양한 실시 양태에서, 화합물은 항암 요법과 조합하여 투여된다. 다양한 실시 양태에서, 항암 요법은 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 외과적 개입, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0018] 본 발명은 추가로 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 암으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 상기 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 종양 성장은 상기 암의 암세포에 의한 증가된 아세테이트 흡수에 의해 증진된다. 다양한 실시 양태에서, 증가된 아세테이트 흡수는 ACSS2에 의해 매개된다. 다양한 실시 양태에서, 암세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 다양한 실시 양태에서, 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된 지질 (예를 들어, 지방산) 합성 및/또는 히스톤 합성의 억제로 인해 억제된다. 다양한 실시 양태에서, 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된 히스톤 아세틸화 및 기능의 억제된 조절로 인해 억제된다.
- [0019] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 세포에, 상기 세포에서 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/하거나 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하는 데 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/하거나 세포에서 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하는 방법을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 세포는 암세포이다.
- [0020] 본 발명은 추가로 ACSS2 억제제 화합물을 ACSS2 효소에 결합시키기에 유효한 양으로, ACSS2 효소를 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 ACSS2 억제제 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, ACSS2 억제제 화합물을 ACSS2 효소에 결합시키는 방법을 제공한다.
- [0021] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 세포와, 상기 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 세포는 암세포이다. 다양한 실시 양태에서, 합성은 ACSS2에 의해 매개된다.
- [0022] 본 발명은 추가로 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되

는 화합물을 암세포와, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소, 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 암세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소, 또는 억제(inhibit)하는 방법을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 아세테이트 대사는 ACSS2에 의해 매개된다. 다양한 실시 양태에서, 암세포는 저산소 스트레스 하에 있다.

[0023] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 알코올 중독으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 인간 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다.

[0024] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit) 방법을 추가로 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 바이러스 감염은 인간 사이토메갈로바이러스 (HCMV) 감염이다.

[0025] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 비알코올성 지방간염 (NASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다.

[0026] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다.

[0027] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 대사 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 대사 장애는 비만, 체중 증가, 간 지방증 및 지방간 질환으로부터 선택된다.

[0028] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 신경정신병 질환 또는 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시 양태에서, 신경정신병 질환 또는 장애는 불안, 우울증, 정신분열증, 자폐증 및 외상후 스트레스 장애로부터 선택된다.

[0029] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 염증성 병태로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다.

[0030] 본 발명은 하기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 내지 (V)의 구조, 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 자가면역 질환 또는 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0031] 본 발명으로 간주되는 주제는 명세서의 결론 부분에서 특히 지적되고 명확하게 청구된다. 그러나, 그 목적, 특징 및 이점과 함께 편성 및 작동 방법 모두에 관하여, 본 발명은 첨부 도면과 함께 읽었을 때 하기의 상세한 설명을 참조하여 가장 잘 이해될 수 있다:

도 1은 본 발명의 화합물에 대한 일반적인 합성 반응식을 도시한다.

도 2는 화합물 204에 대한 합성 반응식을 도시한다.

도 3은 화합물 133에 대한 합성 반응식을 도시한다.

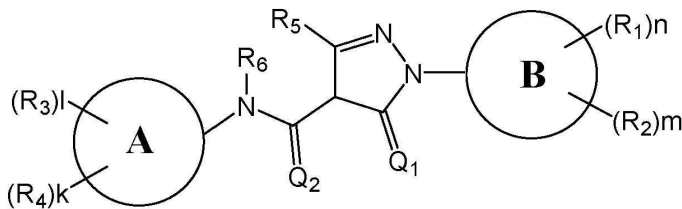
도 4는 마우스에서 화합물 265의 경구 약동학적 프로파일을 도시한다.

도 5는 MDA-MB-468 유방암 세포 이중이식 마우스 모델에서 화합물 265 및 298의 생체내 효능 연구를 도시한다.

예시의 단순성과 명료성을 위해, 도면에 도시된 요소가 반드시 축척대로 그려진 것은 아니라는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 요소의 치수는 명확성을 위해 다른 요소에 비해 과장될 수 있다. 또한, 적절하다고 생각되는 경우, 대응하는 또는 유사한 요소를 나타내기 위해 도면 사이에 참조 번호가 반복될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물:



(I)

[0033]

여기서

[0034]

[0035]

A 및 B 고리는 각각 독립적으로 단일 또는 융합된 방향족 (예를 들어, 페닐) 또는 헤테로방향족 (예를 들어, 인돌, 2-, 3- 또는 4-피리딘, 나프탈렌, 티아졸, 벤즈이미다졸, 티오펜, 이미다졸, 1-메틸이미다졸, 벤조푸란, B: 퀴놀린, 인돌, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 퀴놀살린, 신놀린, 피라진, 피리다진, 벤조푸란) 고리 시스템, 또는 단일 융합되거나 가교된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 (예를 들어 사이클로헥실, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 쿠반, 바이사이클로[2.2.2]옥탄) 또는 단일 또는 융합된 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 이소퀴놀린 및 1,3-디하이드로이소벤조푸란)이고;

[0036]

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, -CH₂-O-CH₃), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-3-메톡시-페닐, 벤질, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C≡C-CH₂-NH₂), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, NHC(O)-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, -C(O)-아릴 (예를 들어, C(O)-1-메틸-페닐, C(O)-4-메틸-페닐, C(O)-3-메틸-페닐, C(O)-페놀, C(O)-4-하이드록시-페닐, C(O)-3-하이드록시-페닐), C(O)-2-하이드록시-페닐, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH(CH₃)₂, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R (예를 들어, SO₂-Ph, SO₂-톨루엔, SO₂-CH₃), SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NHC(O)CH₃), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4-

CH₂-C₆H₄-C₁, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, C(CH₃)(OH)Ph, CH₂-3-메톡시-페닐, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂CH-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필, O-사이클로부틸, O-사이클로펜틸, O-사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu), 임의로 여기서 알콕시 중의 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사사이클로부틸, O-2-옥사사이클로부틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, S-CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF₃, OCHF₂), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0037] 또는 R₂ 및 R₁은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)를 형성하고;

[0038] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, CH₂-O-CH₃) CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃))] R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R, SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, C(CH₃)(OH)Ph), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로 알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0039] 또는 R₃ 및 R₁는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로

사이클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 사이클로펜탄, 이미다졸, 피롤)를 형성하고;

[0040] R_5 는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH , 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CF_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CF_2CH(CH_3)_2$, $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$), R_5 -아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), $C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $C(O)-CH_3$), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 비치환 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3, 및 4-피리딘)), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함함)이고;

[0041] R_6 은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), $C(O)R$, 또는 $S(O)_2R$ 이고;

[0042] R_8 은 $[CH_2]_p$ 또는 $[CF_2]_p$ 이고

[0043] 여기서 p 는 1과 10 사이이고;

[0044] R_9 는 $[CH]_q$, $[C]_q$ 이고

[0045] 여기서 q 는 2와 10 사이이고;

[0046] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), $C(O)R$, 또는 $S(O)_2R$ 이고;

[0047] R 은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

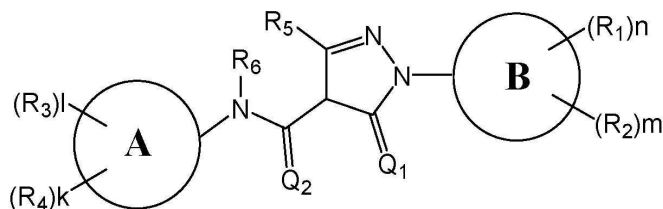
[0048] m , n , l 및 k 는 각각 독립적으로 0과 4 사이의 정수이고;

[0049] Q_1 및 Q_2 는 각각 독립적으로 S, O, N-OH, CH_2 , $C(R)_2$ 또는 N-OMe임;

[0050] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다.

[0051] 다양한 실시 양태에서, 고리 A 및 B가 각각 독립적으로 페닐 또는 융합된 방향족 고리 시스템 (예를 들어 나프틸)일 경우, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 할라이드, 또는 CF_3 일 수 없다. 일부 실시 양태에서, 고리 A 및 B가 모두 페닐일 경우, R_1 및 R_2 가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, 고리 A 및 B가 모두 페닐일 경우, R_3 및 R_4 가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, 고리 A 및 B가 각각 독립적으로 페닐 또는 융합된 방향족 고리 시스템일 경우, R_5 는 아릴일 수 없다. 일부 실시 양태에서, 고리 B는 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드가 아니다. 일부 실시 양태에서, 고리 A는 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드가 아니다.

[0052] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물:



(I)

[0053]

[0054] 여기서

[0055] A 및 B 고리는 각각 독립적으로 단일 또는 융합된 방향족 (예를 들어, 페닐) 또는 헤테로방향족 (예를 들어, 인

돌, 2-, 3- 또는 4-피리딘, 나프탈렌, 티아졸, 벤즈이미다졸, 티오펜, 이미다졸, 1-메틸이미다졸, 벤조푸란, B: 퀴놀린, 인돌, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 퀴놀살린, 신놀린, 피라진, 피리다진, 벤조푸란) 고리 시스템, 또는 단일 융합되거나 가교된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 (예를 들어 사이클로헥실, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 쿠반, 바이사이클로[2.2.2]옥탄) 또는 단일 또는 융합된 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 이소퀴놀린 및 1,3-디하이드로이소벤조푸란)이고;

[0056] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, -CH₂-O-CH₃), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-3-메톡시-페닐, 벤질, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C≡C-CH₂-NH₂), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, NHC(O)-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, -C(O)-아릴 (예를 들어, C(O)-1-메틸-페닐, C(O)-4-메틸-페닐, C(O)-3-메틸-페닐, C(O)-페놀, C(O)-4-하이드록시-페닐, C(O)-3-하이드록시-페닐), C(O)-2-하이드록시-페닐, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH(CH₃)₂, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R (예를 들어, SO₂-Ph, SO₂-톨루엔, SO₂-CH₃), SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NHC(O)CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4-CH₂-C₆H₄-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, C(CH₃)(OH)Ph, CH₂-3-메톡시-페닐, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂CH-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 0-CH₂-사이클로프로필, 0-사이클로부틸, 0-사이클로펜틸, 0-사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, 0-tBu), 임의로 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, 0-1-옥사사이클로부틸, 0-2-옥사사이클로부틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, S-CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF₃, OCHF₂), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0057] 또는 R₂ 및 R₁은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)를 형성하고;

[0058] R₃은 C₂-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬, (예를 들어, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸) 또는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂)이고;

[0059] R₄는 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, CH₂-O-CH₃) CF₃,

CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)] R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R, SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, C(CH₃)(OH)Ph), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이고;

[0060] R₅는 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, CH₂SH, 에틸, 이소-프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-Ph), C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 비치환 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3, 및 4-피리딘), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함)이고;

[0061] R₆는 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), C(O)R, 또는 S(O)₂R이고;

[0062] R₈는 [CH₂]_p 또는 [CF₂]_p이고

[0063] 여기서 p는 1과 10 사이이고;

[0064] R₉는 [CH]_q, [C]_q이고

[0065] 여기서 q는 2와 10 사이이고;

[0066] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R, 또는 S(O)₂R이고;

[0067] R은 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

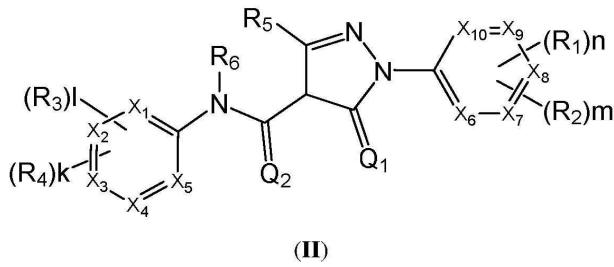
[0068] m, n, l 및 k는 각각 독립적으로 0과 4 사이의 정수이고;

[0069] Q₁ 및 Q₂는 각각 독립적으로 S, O, N-OH, CH₂, C(R)₂ 또는 N-OMe임;

[0070] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것

이다.

[0071] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 구조로 표시되는 화합물:



[0072]

[0073] 여기서

[0074]

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8 -OH (예를 들어, CH_2 -OH), R_8 -SH, $-R_8-O-R_{10}$, (예를 들어, $-CH_2-O-CH_3$), R_8 -아릴 (예를 들어, CH_2 -3-메톡시-페닐, 벤질, CH_2 -1-메톡시-페닐, CH_2 -4-클로로-페닐, CH_2CH_2 -페닐), CF_3 , CD_3 , OCD_3 , CN, NO_2 , $-CH_2CN$, $-R_8CN$, NH_2 , NHR, $N(R)_2$, $R_8-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2 , $CH_2-N(CH_3)_2$), $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C\equiv C-CH_2-NH_2$), $B(OH)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $NHC(O)-R_{10}$ (예를 들어, $NHC(O)CH_3$), $NHCO-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), $COOH$, $-C(O)Ph$, $-C(O)$ -아릴 (예를 들어, $C(O)$ -1-메틸-페닐, $C(O)$ -4-메틸-페닐, $C(O)$ -3-메틸-페닐, $C(O)$ -페놀, $C(O)$ -4-하이드록시-페닐, $C(O)$ -3-하이드록시-페닐, $C(O)$ -2-하이드록시-페닐, $C(O)O-R_{10}$ (예를 들어 $C(O)O-CH_3$, $C(O)O-CH(CH_3)_2$, $C(O)O-CH_2CH_3$), $R_8-C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $CH_2C(O)CH_3$), $C(O)H$, $C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $C(O)-CH_3$, $C(O)-CH_2CH_3$, $C(O)-CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 $C(O)$ -할로알킬 (예를 들어, $C(O)-CF_3$), $-C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R (예를 들어, SO_2-Ph , SO_2 -톨루엔, SO_2-CH_3), $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$, $SO_2NHC(O)CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4- $CH_2-C_6H_4-Cl$, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, $C(CH_3)(OH)Ph$, CH_2 -3-메톡시-페닐, CH_2 -1-메톡시-페닐, CH_2 -4-클로로-페닐, CH_2CH_2 -페닐), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CF_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CF_2CH(CH_3)_2$, $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$, CF_2CH -사이클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $O-CH_2$ -사이클로프로필, O -사이클로부틸, O -사이클로펜틸, O -사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, $O-tBu$), 임의로 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (예를 들어, O -1-옥사사이클로부틸, O -2-옥사사이클로부틸)로 대체되고, C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, $S-CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3 , $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C_3-C_8 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), $CH(CF_3)(NH-R_{10})$ 이거나;

[0075]

또는 R_2 및 R_1 은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)를 형성하고;

- [0076] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8 -OH (예를 들어, CH_2 -OH), R_8 -SH, $-R_8-O-R_{10}$, (예를 들어, CH_2-O-CH_3) CF_3 , CD_3 , OCD_3 , CN, NO_2 , $-CH_2CN$, $-R_8CN$, NH_2 , NHR, $N(R)_2$, $R_8-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2 , $CH_2-N(CH_3)_2$), $R_8-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $CF_2C(O)N[(CH_3)(OCH_3)]$) $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHC(O)-R_{10}$ (예를 들어, $NHC(O)CH_3$), $NHCO-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-R_{10}$ (예를 들어 $C(O)O-CH_3$, $C(O)O-CH_2CH_3$), $R_8-C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $CH_2C(O)CH_3$), $C(O)H$, $C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $C(O)-CH_3$, $C(O)-CH_2CH_3$, $C(O)-CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 $C(O)$ -할로알킬 (예를 들어, $C(O)-CF_3$), $-C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R , $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, $C(OH)(CH_3)(Ph)$, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, $C(CH_3)(OH)Ph$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CF_2CH_2CH_3$, CF_2CHFCH_3 , $CHFCHFCH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CF_2CH(CH_3)_2$, $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$, CF_2 -사이클로프로필, CF_2 -사이클로펜틸), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐 (예를 들어 $CF=CH-CH_3$ E, Z, $CF=C-(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $O-CH_2$ -사이클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C_3-C_8 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), $CH(CF_3)(NH-R_{10})$ 이거나;
- [0077] 또는 R_3 및 R_4 는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 사이클로펜탄, 이미다졸, 피롤)를 형성하고;
- [0078] R_5 는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH , 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CF_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CF_2CH(CH_3)_2$, $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$), R_8 -아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), $C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $C(O)-CH_3$), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 비치환 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3, 및 4-피리딘), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함함)이고;
- [0079] R_6 은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), $C(O)R$, 또는 $S(O)_2R$ 이고;
- [0080] R_8 은 $[CH_2]_p$ 또는 $[CF_2]_p$ 이고
- [0081] 여기서 p는 1과 10 사이이고;
- [0082] R_9 는 $[CH]_q$, $[C]_q$ 이고
- [0083] 여기서 q는 2와 10 사이이고;
- [0084] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), $C(O)R$, 또는 $S(O)_2R$ 이고;
- [0085] R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0086] m, n, l 및 k는 각각 독립적으로 0과 4 사이의 정수이고;

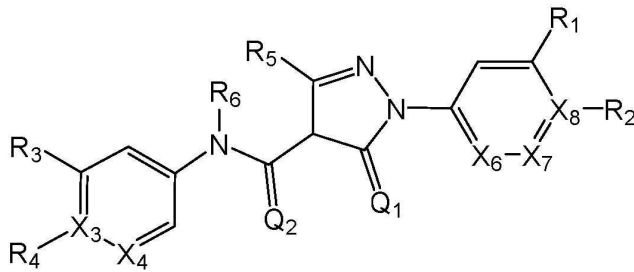
[0087] Q₁ 및 Q₂는 각각 독립적으로 S, O, N-OH, CH₂, C(R)₂ 또는 N-OMe이고;

[0088] X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ 또는 X₁₀은 각각 독립적으로 C 또는 N임;

[0089] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다.

[0090] 다양한 실시 양태에서, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ 또는 X₁₀가 모두 C일 경우, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 알킬, 알콕시, 할라이드, 또는 CF₃일 수 없다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ 또는 X₁₀이 모두 C일 경우, R₅는 아틸일 수 없다.

[0091] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 구조로 표시되는 화합물:



(III)

[0092]

여기서

[0093]

[0094] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, -CH₂-O-CH₃), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-3-메톡시-페닐, 벤질, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C≡C-CH₂-NH₂), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, NHC(O)-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, -C(O)-아릴 (예를 들어, C(O)-1-메틸-페닐, C(O)-4-메틸-페닐, C(O)-3-메틸-페닐, C(O)-페놀, C(O)-4-하이드록시-페닐, C(O)-3-하이드록시-페닐, C(O)-2-하이드록시-페닐, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH(CH₃)₂, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R (예를 들어, SO₂-Ph, SO₂-톨루엔, SO₂-CH₃), SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NHC(O)CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4-CH₂-C₆H₄-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, C(CH₃)(OH)Ph, CH₂-3-메톡시-페닐, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂CH-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, O-CH₂-사이클로프로필, O-사이클로부틸, O-사이클로펜틸, O-사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu), 임의로 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사사이클로부틸, O-2-옥사사이클로부틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, S-CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF₃, OCHF₂), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필,

사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0095] 또는 R₂ 및 R₁은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)을 형성하고;

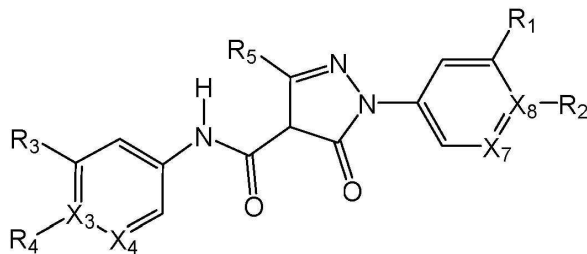
[0096] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, CH₂-O-CH₃) CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R, SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, C(CH₃)(OH)Ph), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0097] 또는 R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 사이클로펜탄, 이미다졸, 피롤)를 형성하고;

[0098] R₅는 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, CH₂SH, 에틸, 이소-프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-Ph), C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 비치환 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3, 및 4-피리딘), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함)이고;

[0099] R₆는 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), C(O)R, 또는 S(O)₂R이고;

- [0100] R_8 은 $[CH_2]_p$ 또는 $[CF_2]_p$ 이고
- [0101] 여기서 p 는 1과 10 사이이고;
- [0102] R_9 는 $[CH]_q$, $[C]_q$ 이고
- [0103] 여기서 q 는 2와 10 사이이고;
- [0104] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H, C_1 - C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), $C(O)R$, 또는 $S(O)_2R$ 이고;
- [0105] R 은 H, C_1 - C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1 - C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0106] Q_1 및 Q_2 는 각각 독립적으로 S, O, N-OH, CH_2 , $C(R)_2$ 또는 N-OMe이고;
- [0107] X_3 및 X_4 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 여기서 X_3 이 N일 경우, R_4 는 부재하고;
- [0108] X_6 , X_7 및 X_8 은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 여기서 X_8 이 N일 경우, R_2 는 부재함;
- [0109] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다.
- [0110] 다양한 실시 양태에서, X_3 , X_4 , X_6 , X_7 , 또는 X_8 가 모두 C일 경우, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 할라이드, 또는 CF_3 일 수 없다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, R_3 및 R_4 가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, X_3 , X_4 , X_6 , X_7 , 또는 X_8 이 모두 C일 경우, R_3 는 아릴일 수 없다.
- [0111] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 구조로 표시되는 화합물:



(IV)

- [0112] 여기서
- [0113] 여기서
- [0114] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8 -OH (예를 들어, CH_2 -OH), R_8 -SH, $-R_8-O-R_{10}$, (예를 들어, $-CH_2-O-CH_3$), R_8 -아릴 (예를 들어, CH_2 -3-메톡시-페닐, 벤질, CH_2 -1-메톡시-페닐, CH_2 -4-클로로-페닐, CH_2CH_2 -페닐), CF_3 , CD_3 , OCD_3 , CN, NO_2 , $-CH_2CN$, $-R_8CN$, NH_2 , NHR, $N(R)_2$, $R_8-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2 , $CH_2-N(CH_3)_2$), $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C\equiv C-CH_2-NH_2$), $B(OH)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $NHC(O)-R_{10}$ (예를 들어, $NHC(O)CH_3$), $NHCO-N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), $COOH$, $-C(O)Ph$, $-C(O)$ -아릴 (예를 들어, $C(O)$ -1-메틸-페닐, $C(O)$ -4-메틸-페닐, $C(O)$ -3-메틸-페닐, $C(O)$ -페놀, $C(O)$ -4-하이드록시-페닐, $C(O)$ -3-하이드록시-페닐), $C(O)$ -2-하이드록시-페닐, $C(O)O-R_{10}$ (예를 들어 $C(O)O-CH_3$, $C(O)O-CH(CH_3)_2$, $C(O)O-CH_2CH_3$), $R_8-C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $CH_2C(O)CH_3$), $C(O)H$, $C(O)-R_{10}$ (예를 들어, $C(O)-CH_3$, $C(O)-CH_2CH_3$, $C(O)-CH_2CH_2CH_3$), C_1 - C_5 선형 또는 분지형 $C(O)$ -할로알킬 (예를 들어, $C(O)-CF_3$), $-C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어,

C(O)N(CH₃)₂, SO₂R (예를 들어, SO₂-Ph, SO₂-톨루엔, SO₂-CH₃), SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NHC(O)CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4-CH₂-C₆H₄-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, C(CH₃)(OH)Ph, CH₂-3-메톡시-페닐, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂CH-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필, O-사이클로부틸, O-사이클로펜틸, O-사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu), 임의로 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사사이클로부틸, O-2-옥사사이클로부틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, S-CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF₃, OCHF₂), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0115] 또는 R₂ 및 R₁은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)을 형성하고;

[0116] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, CH₂-O-CH₃) CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃))] R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R, SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, C(CH₃)(OH)Ph), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로 알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이

들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0117] 또는 R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 사이클로펜탄, 이미다졸, 피롤)를 형성하고;

[0118] R₅는 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, CH₂SH, 에틸, 이소-프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-Ph), C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 비치환 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3, 및 4-피리딘), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함)이고;

[0119] R₈은 [CH₂]_p 또는 [CF₂]_p이고

[0120] 여기서 p는 1과 10 사이이고;

[0121] R₉는 [CH]_q, [C]_q이고

[0122] 여기서 q는 2와 10 사이이고;

[0123] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R, 또는 S(O)₂R이고;

[0124] R은 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

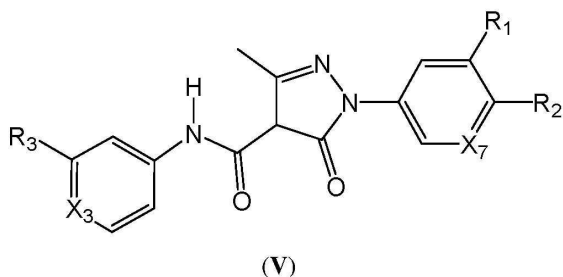
[0125] X₃ 및 X₄는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 여기서 X₃이 N일 경우, R₄는 부재하고;

[0126] X₇ 및 X₈은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 여기서 X₈이 N일 경우, R₂는 부재함;

[0127] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다.

[0128] 다양한 실시 양태에서, X₃, X₄, X₇, 또는 X₈이 모두 C일 경우, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 알킬, 알콕시, 할라이드, 또는 CF₃일 수 없다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, X₃, X₄, X₇, 또는 X₈이 모두 C일 경우, R₅는 아릴일 수 없다.

[0129] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 구조로 표시되는 화합물:



[0130]

[0131] 여기서

[0132] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, -CH₂-O-CH₃), R₈-아릴 (예를 들어, CH₂-3-메톡시-페닐, 벤질, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐,

CH₂CH₂-페닐), CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C≡C-CH₂-NH₂), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, NHC(O)-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, -C(O)-아릴 (예를 들어, C(O)-1-메틸-페닐, C(O)-4-메틸-페닐, C(O)-3-메틸-페닐, C(O)-페놀, C(O)-4-하이드록시-페닐, C(O)-3-하이드록시-페닐), C(O)-2-하이드록시-페닐, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH(CH₃)₂, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R (예를 들어, SO₂-Ph, SO₂-톨루엔, SO₂-CH₃), SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NHC(O)CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3, 또는 4-CH₂-C₆H₄-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, C(CH₃)(OH)Ph, CH₂-3-메톡시-페닐, CH₂-1-메톡시-페닐, CH₂-4-클로로-페닐, CH₂CH₂-페닐), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂CH-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필, O-사이클로부틸, O-사이클로펜틸, O-사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu), 임의로 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사사이클로부틸, O-2-옥사사이클로부틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시 (예를 들어, S-CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF₃, OCHF₂), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 2-메틸-4-피리딘, 2,6-디메틸-4-피리딘, 3,5-디메틸-4-피리딘, 2,5-디메틸-4-피리딘, 3-메틸-4-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 3-메틸-2-피리딘, 3-에틸-2-피리딘, 3-이소프로필-2-피리딘, 3-프로필-2-피리딘, 3-페닐-2-피리딘, 4-메틸-2-피리딘, 6-메틸-2-피리딘, 5-메틸-2-피리딘, 피리미딘, 5-메틸-피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이거나;

[0133] 또는 R₂ 및 R₁은 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘, 피롤, 1-메틸-1H-피롤, 1-벤질-1H-피롤, 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘)를 형성하고;

[0134] R₃은 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R₈-OH (예를 들어, CH₂-OH), R₈-SH, -R₈-O-R₁₀, (예를 들어, CH₂-O-CH₃) CF₃, CD₃, OCD₃, CN, NO₂, -CH₂CN, -R₈CN, NH₂, NHR, N(R)₂, R₈-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CH₂-NH₂, CH₂-N(CH₃)₂), R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]), R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁), B(OH)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-R₁₀ (예를 들어, NHC(O)CH₃), NHCO-N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, NHC(O)N(CH₃)₂), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R₁₀ (예를 들어 C(O)O-CH₃, C(O)O-CH₂CH₃), R₈-C(O)-R₁₀ (예를 들어, CH₂C(O)CH₃), C(O)H, C(O)-R₁₀ (예를 들어, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF₃), -C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, C(O)N(CH₃)₂), SO₂R, SO₂N(R₁₀)(R₁₁) (예를 들어, SO₂N(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, C(CH₃)(OH)Ph), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬 (예를 들어, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CF₂CHFCH₃, CHFCHFCH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂, CF(CH₃)-CH(CH₃)₂, CF₂-사이클로프로필, CF₂-사이클로펜틸), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐 (예를 들어 CF=CH-CH₃ E, Z, CF=C-(CH₃)₂), C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시,

프로폭시, 이소프로폭시, 0-CH₂-사이클로프로필), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸), 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌), 치환 또는 비치환 아릴 (예를 들어, 페닐), (여기서 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함함), CH(CF₃)(NH-R₁₀)이고;

- [0135] R₈은 [CH₂]_p 또는 [CF₂]_p이고
- [0136] 여기서 p는 1과 10 사이이고;
- [0137] R₉은 [CH]_q, [C]_q이고
- [0138] 여기서 q는 2와 10 사이이고;
- [0139] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R, 또는 S(O)₂R이 고;
- [0140] R은 H, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 (예를 들어, 톨루엔) 또는 헤테로아릴이거나, 또는 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0141] X₃ 및 X₇은 각각 독립적으로 C 또는 N임;
- [0142] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다.
- [0143] 다양한 실시 양태에서, X₃ 및 X₇이 모두 C일 경우, R₁, R₂, 및 R₃은 H, 알킬, 알콕시, 할라이드, 또는 CF₃일 수 없다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, R₁, R₂ 및 R₃가 모두 H일 수는 없다. 일부 실시 양태에서, R₃는 C₂-C₅ 할로알킬이다.
- [0144] 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물의 A는 페닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 2-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 3-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 4-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 나프틸이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤조티아졸릴이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤즈이미다졸릴이다. 다른 실시 양태에서, A는 퀴놀리닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 이소퀴놀리닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 인돌릴이다. 다른 실시 양태에서, A는 테트라하이드로나프틸이다. 다른 실시 양태에서, A는 인데닐이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 다른 실시 양태에서, A는 나프탈렌이다. 다른 실시 양태에서, A는 테트라하이드로티오펜1,1-디옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, A는 티아졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤즈이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 피페리딘이다. 다른 실시 양태에서, A는 1-메틸피페리딘이다. 다른 실시 양태에서, A는 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 1-메틸이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, A는 이소퀴놀린이다. 다른 실시 양태에서, A는 인돌이다. 다른 실시 양태에서, A는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤조티오펜이다. 다른 실시 양태에서, A는 인다졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 벤즈이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, A는 1H-피롤로[3,2-c]피리딘이다. 다른 실시 양태에서, A는 퀴놀살린이다. 다른 실시 양태에서, A는 신놀린이다. 다른 실시 양태에서, A는 피라진이다. 다른 실시 양태에서, A는 단일 융합되거나 가교된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, A는 사이클로헥실이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.1.1]헥산이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.2.1]헥탄이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[3.1.1]헥탄이다. 다른 실시 양태에서, A는 쿠반이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.2.2]옥탄

이다.

[0145] 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물의 B는 페닐 고리이다. 다른 실시 양태에서, B는 피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 2-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 3-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 4-피리디닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 나프틸이다. 다른 실시 양태에서, B는 인돌릴이다. 다른 실시 양태에서, B는 벤즈이미다졸릴이다. 다른 실시 양태에서, B는 벤조티아졸릴이다. 다른 실시 양태에서, B는 퀴놀살리닐이다. 다른 실시 양테에서, B는 테트라하이드로나프틸이다. 다른 실시 양태에서, B는 퀴놀리닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 이소퀴놀리닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 인테닐이다. 다른 실시 양태에서, B는 나프탈렌이다. 다른 실시 양태에서, B는 테트라하이드로티오펜1,1-디옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, B는 티아졸이다. 다른 실시 양태에서, B는 벤즈이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, B는 피페리딘이다. 다른 실시 양태에서, B는 1-메틸피페리딘이다. 다른 실시 양태에서, B는 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, B는 1-메틸이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, B는 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, B는 이소퀴놀린이다. 다른 실시 양태에서, B는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, B는 벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, B는 벤조티오펜이다. 다른 실시 양태에서, B는 인다졸이다. 다른 실시 양태에서, B는 1H-피롤로[3,2-c]피리딘이다. 다른 실시 양태에서, B는 신놀린이다. 다른 실시 양태에서, B는 피라진이다. 다른 실시 양태에서, B는 단일 융합되거나 가교된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, B는 사이클로헥실이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.1.1]헥산이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.2.1]헵탄이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[3.1.1]헵탄이다. 다른 실시 양태에서, B는 쿠반이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.2.2]옥탄이다.

[0146] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₁은 H이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 D이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 F이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 Br이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 I이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₈-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 OCD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CN이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NO₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 N(R₂)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 B(OH)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 COOH이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 -C(O)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 -C(O)-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-1-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-4-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-3-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-페놀이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-4-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-3-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-2-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂R이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-톨루엔이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂NHC(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-CH₂-C₆H₄-Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-CH₂-C₆H₄-Cl

이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 4-CH₂-C₆H₄-Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 이소-프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 t-Bu이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 이소-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(CH₃)(OH)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 메톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 에톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 이소프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-CH₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-사이클로헥실이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-1-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-2-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 1-부톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-부톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-tBu이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이고, 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH₂)는 산소 원자 (O)로 대체된다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-1-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 O-2-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 S-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 OCF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 OCHF₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 옥사졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 옥사졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 옥사디아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 옥사디아졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 이미다졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2,6-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-에틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-이소프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-페닐-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 4-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 6-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 테트라졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 5-메틸-피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 피라진이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 1-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 인돌이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 양자화된 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 탈양자화된 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 치환 또는 비치환 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 2-브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 3-브로모페닐이다. 다른 실시 양

태에서, R₁은 4-브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0147]

일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₂는 H이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 D이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 F이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 Br이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 I이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 R₈-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CH₂-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 OCD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CN이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NO₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 N(R)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 B(OH)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NHCO-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 COOH이다. 다른 실시 양태에서, R₁는 -C(O)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 -C(O)-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-1-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-4-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-3-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-페놀. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-4-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-3-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-2-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂R이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂-Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂-톨루엔이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 SO₂NHC(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 2-CH₂-C₆H₄-Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 3-CH₂-C₆H₄-Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 4-CH₂-C₆H₄-Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 이소-프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 t-Bu이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 이소-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CH₂-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(CH₃)(OH)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 메톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 에톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 이소프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 O-CH₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 O-사이클로부틸이다. 다른 실시 양태

에서, R_2 는 0-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-사이클로헥실이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-1-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-2-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 1-부톡시이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-부톡시이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-tBu이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이고, 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체된다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-1-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 0-2-옥사사이클로부틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 S- CH_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 OCF_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $OCHF_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 치환 또는 비치환 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 치환 또는 비치환 C_3-C_8 헤테로사이클릭 고리이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 옥사졸 또는 옥사졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 옥사디아졸 또는 옥사디아졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 이미다졸 또는 이미다졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2,6-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-에틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-이소프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-페닐-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 4-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 6-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 테트라졸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피라진이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 1-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 인돌이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 양자화된 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 탈양자화된 피리딘 옥사이드이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 치환 또는 비치환 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 4-브로모페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2-NH_2 이다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시) 페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0148]

일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 헤테로사이클릭 단일 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 벤젠 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 피리딘 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 1-메틸-1H-피롤을 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 1-벤질-1H-피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하

여 다른 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 융합된 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘을 형성한다.

[0149] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₁ 및 R₂는 모두 H이다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0150] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₃은 H이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 I이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 F이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 Br이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 OH이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 OCD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CN이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₈-OH이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂-OH이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 -R₈-O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 COOH이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)O-CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₈-C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂C(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(O)N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 SO₂N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(OH)(CH₃)(Ph)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이소-프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 t-Bu이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이소-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 2-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 tert-펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 1-에틸사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C(CH₃)(OH)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₆ 선형 또는 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₇ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₃-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CHFCHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF=CH-CH₃, E, Z 또는 이들의 조합이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF=C-(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₈ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 메톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이소프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 옥사졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이속사졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 푸란이다. 다른 실시

양태에서, R₃은 피롤이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 1-메틸-피롤이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 1-메틸-이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 3-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R₃는 피라진이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 1-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 2-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 인돌이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH(CF₃)(NH-R₁₀)이다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0151]

일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 R₄는 H이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 Cl이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 I이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 F이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 Br이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 OH이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 OCD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CN이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₈-OH이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂-OH이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 -R₈-O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 COOH이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)O-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)O-CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₈-C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂C(O)CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(O)N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 SO₂N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(OH)(CH₃)(Ph)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이소-프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 t-Bu이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이소-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 2-부틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 tert-펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 1-에틸사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C(CH₃)(OH)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₆ 선형 또는 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₇ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₃-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CHFCHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF=CH-CH₃, E, Z 또는 이들의 조합이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF=C-(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형,

분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₈ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 메톡시이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이소프로폭시이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 옥사졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이속사졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 푸란이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 피롤이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 1-메틸-피롤이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 1-메틸-이미다졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 3-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 피라진이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 1-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 2-옥사사이클로부탄이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 인돌이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH(CF₃)(NH-R₁₀)이다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0152] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 벤젠 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 사이클로펜텐 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 이미다졸 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 피롤 고리를 형성한다.

[0153] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₃ 및 R₄는 모두 H이다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 일부 실시 양태에서, R₃ 이 H일 경우, R₄는 H가 아니다. 일부 실시 양태에서, R₄가 H일 경우, R₃은 H가 아니다.

[0154] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 R₅는 H이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂SH이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 이소-프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 R₈-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂-Ph (즉, 벤질)이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 치환 또는 비치환 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 3-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 4-피리딘이다.

[0155] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 R₆은 H이다. 다른 실시 양태에서, R₆은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₆은 메틸이다.

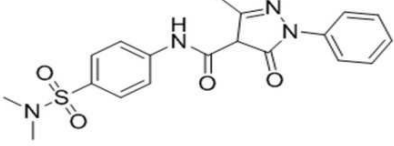
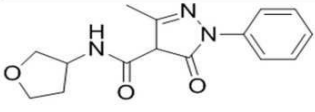
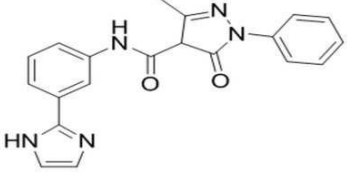
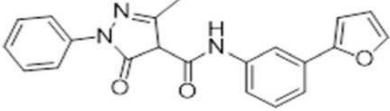
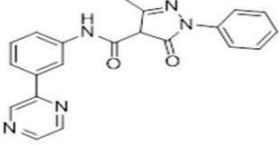
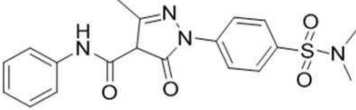
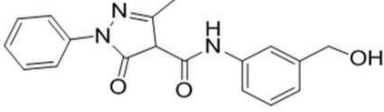
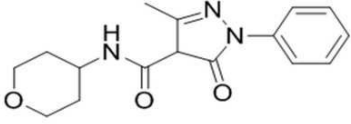
- [0156] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_8 은 CH_2 이다. 다른 실시 양태에서, R_8 은 CH_2CH_2 이다. 다른 실시 양태에서, R_8 은 $CH_2CH_2CH_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_8 은 CF_2 이다. 다른 실시 양태에서, R_8 은 CF_2CF_2 이다.
- [0157] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 p 는 1이다. 다른 실시 양태에서, p 는 2이다. 다른 실시 양태에서, p 는 3이다.
- [0158] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_9 는 $C\equiv C$ 이다.
- [0159] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 q 는 2이다.
- [0160] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_{10} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R_{10} 은 H이다. 다른 실시 양태에서, R_{10} 은 CH_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_{10} 은 CH_2CH_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_{10} 은 $CH_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0161] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_{11} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R_{11} 은 H이다. 다른 실시 양태에서, R_{11} 은 CH_3 이다.
- [0162] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R 은 H이다. 다른 실시 양태에서, R 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R 은 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R 은 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R 은 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R 은 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R 은 톨루엔이다.
- [0163] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 m 은 1이다. 다른 실시 양태에서, m 은 0이다.
- [0164] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 n 은 1이다. 다른 실시 양태에서, n 은 0이다.
- [0165] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 k 는 1이다. 다른 실시 양태에서, k 는 0이다.
- [0166] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 l 은 1이다. 다른 실시 양태에서, l 은 0이다.
- [0167] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_1 은 0이다.
- [0168] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_2 는 0이다.
- [0169] 일부 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_1 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_1 은 N이다.
- [0170] 일부 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_2 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_2 는 N이다.
- [0171] 일부 실시 양태에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_3 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_3 은 N이다.
- [0172] 일부 실시 양태에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_4 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_4 는 N이다.
- [0173] 일부 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_5 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_5 는 N이다.
- [0174] 일부 실시 양태에서, 화학식 II 내지 III의 화합물의 X_6 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_6 은 N이다.
- [0175] 일부 실시 양태에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_7 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_7 은 N이다.
- [0176] 일부 실시 양태에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_8 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_8 은 N이다.
- [0177] 일부 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_9 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_9 는 N이다.
- [0178] 일부 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_{10} 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_{10} 은 N이다.

[0179] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 표 1에 제시된 화합물, 그의 제약 조성물 및/또는 사용 방법에 관한 것이다:

표 1

화합물 이름	구조
100	
101	
102	
103	
104	

[0180]

105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

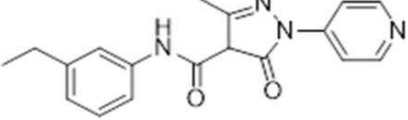
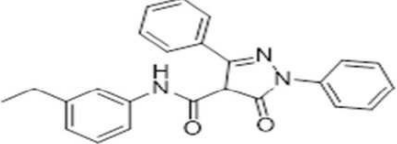
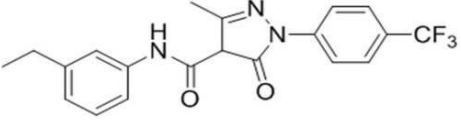
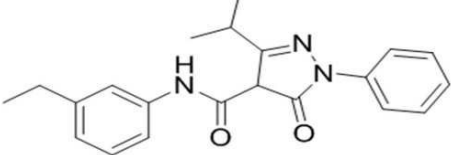
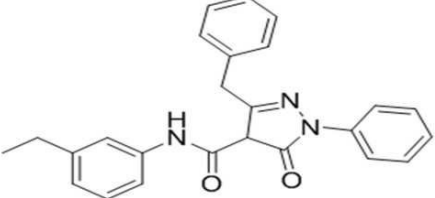
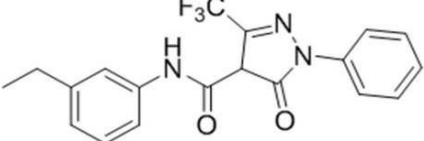
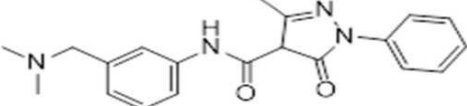
[0181]

113	
114	
115	
116	
117	
118	

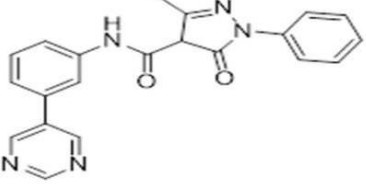
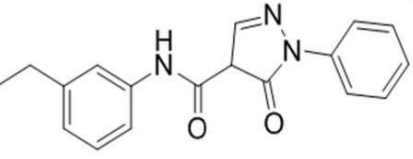
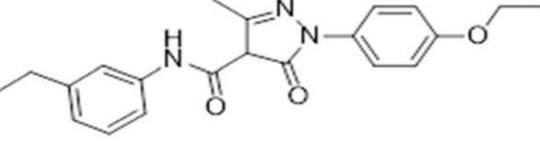
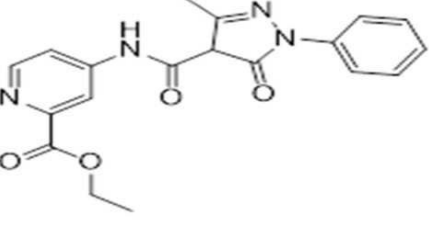
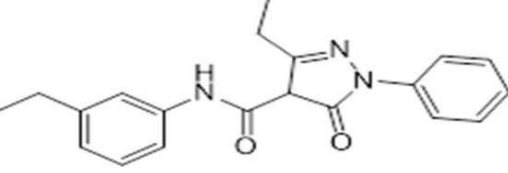
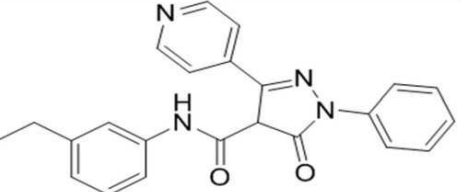
[0182]

119	
120	
121	
122	
123	
124	

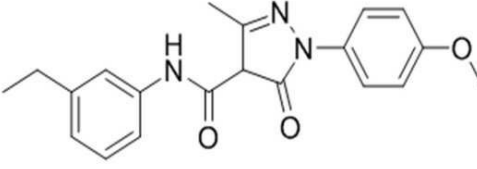
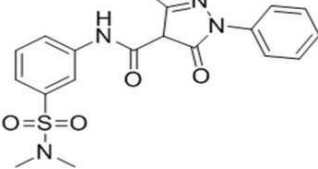
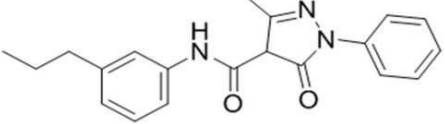
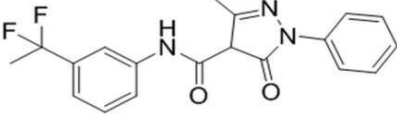
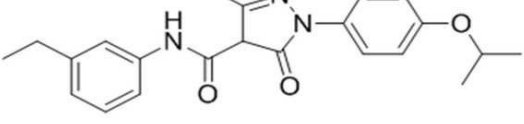
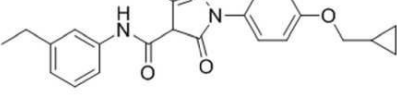
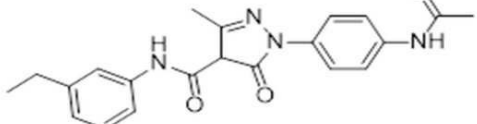
[0183]

125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

[0184]

<p>132</p>	
<p>133</p>	
<p>134</p>	
<p>135</p>	
<p>136</p>	
<p>137</p>	

[0185]

138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

[0186]

145	
146	
147	
148	
149	
150	
152	

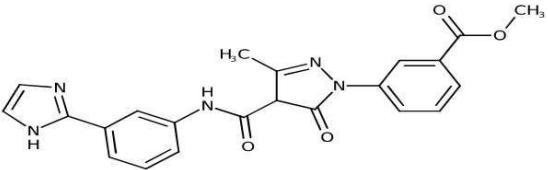
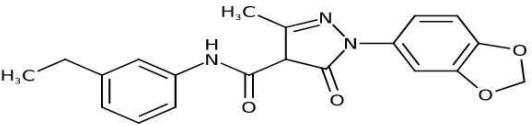
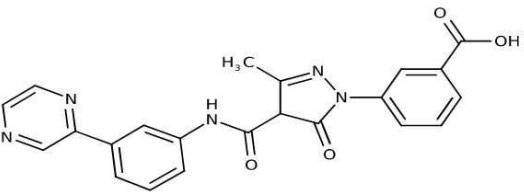
[0187]

153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

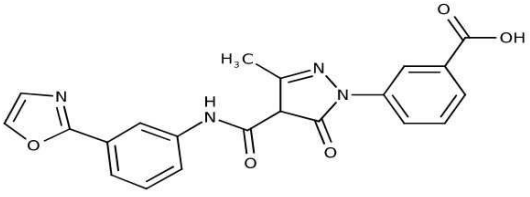
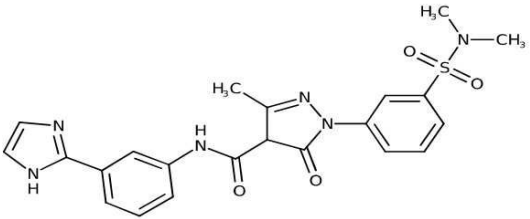
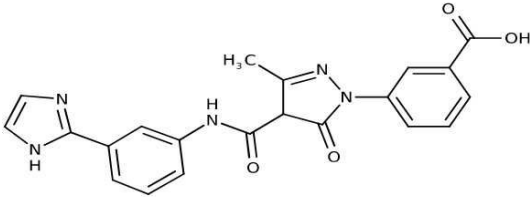
[0188]

161	
162	
164	
165	
166	

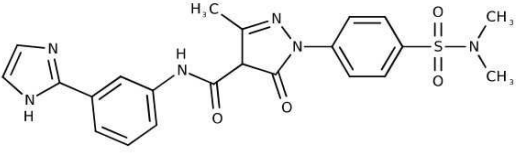
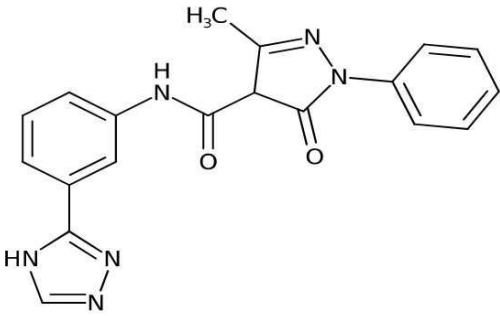
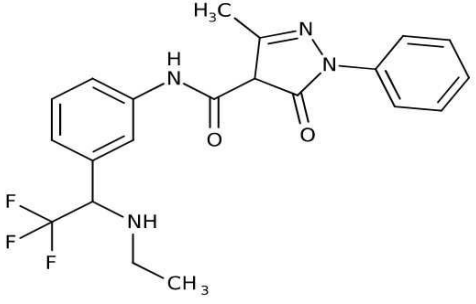
[0189]

<p>167</p>	
<p>168</p>	
<p>169</p>	

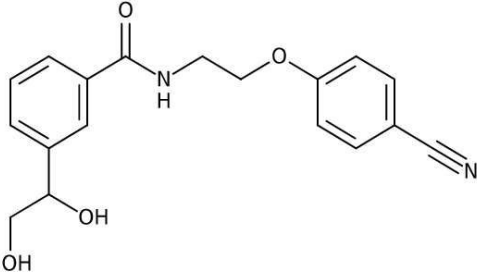
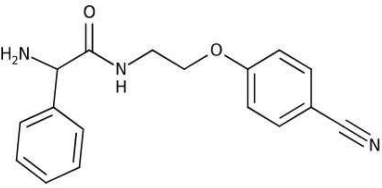
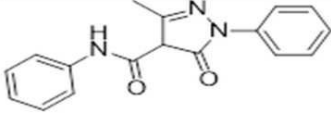
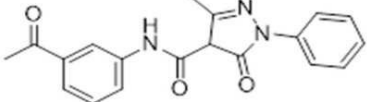
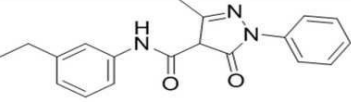
[0190]

<p>170</p>	
<p>171</p>	
<p>172</p>	

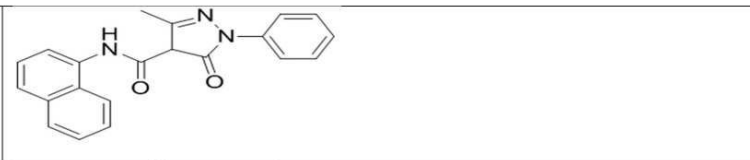


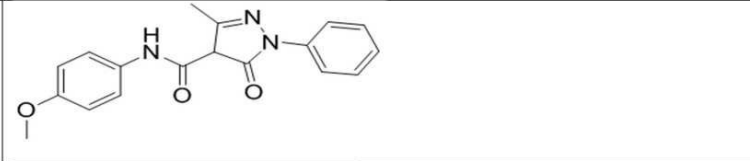
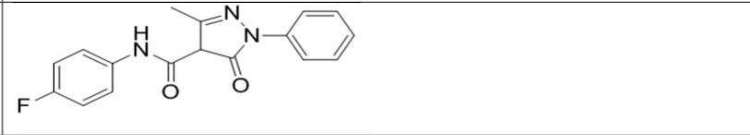
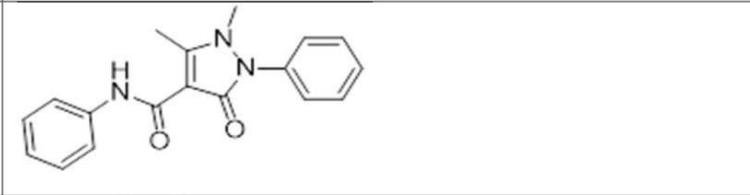

[0191]

<p>173</p>	
<p>174</p>	
<p>176</p>	

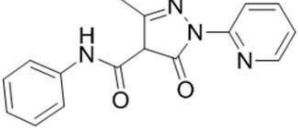
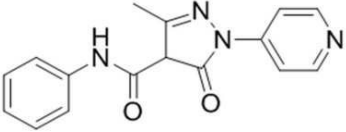
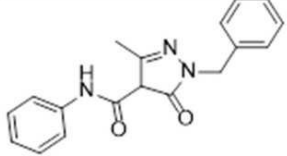
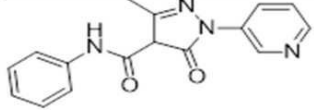
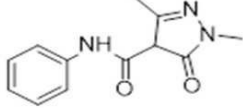
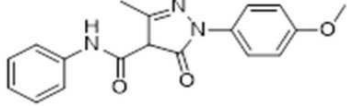
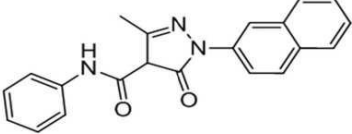
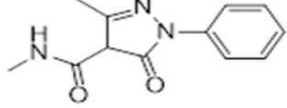
[0192]

<p>179</p>	
<p>180</p>	
<p>182</p>	
<p>183</p>	
<p>184</p>	

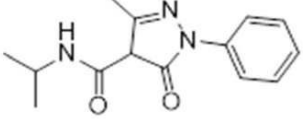
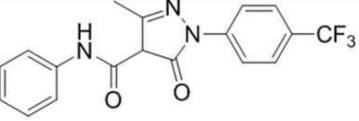
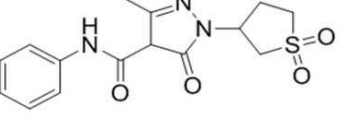
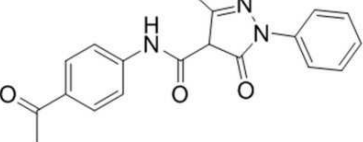
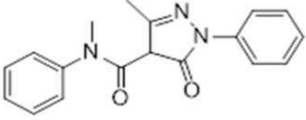
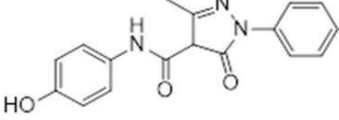
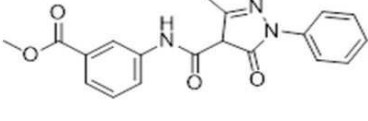
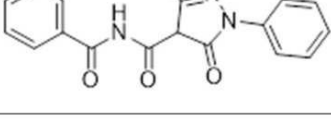
[0193]

185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

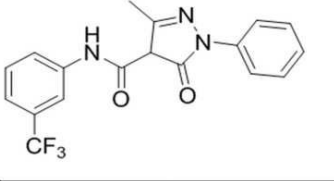
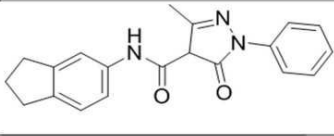
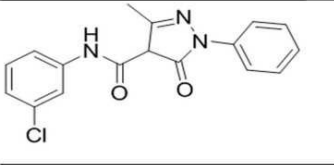
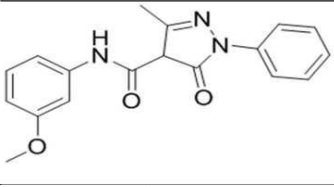
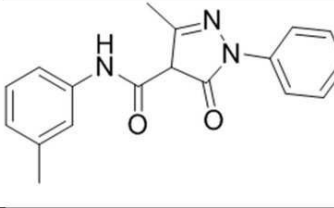
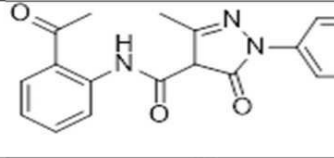
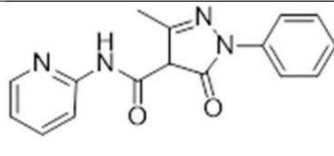
[0194]

192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

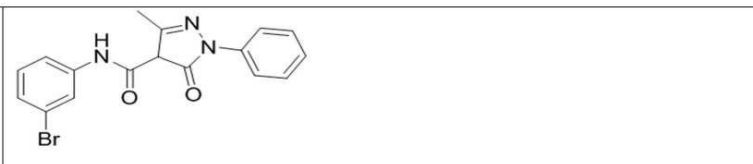
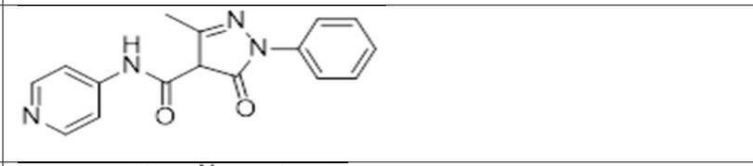
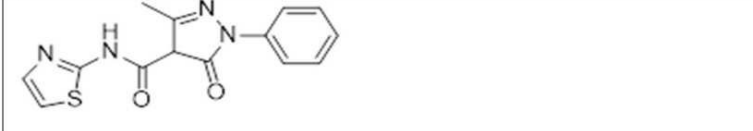
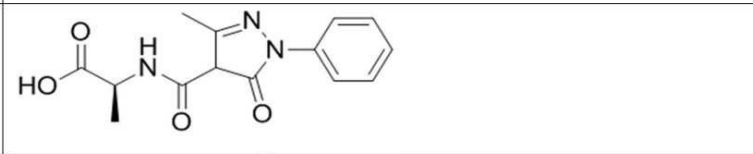
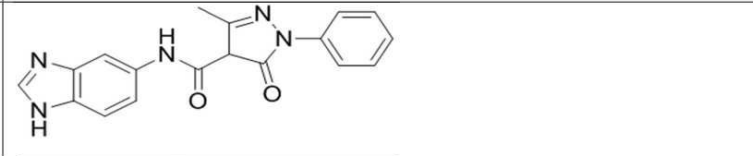
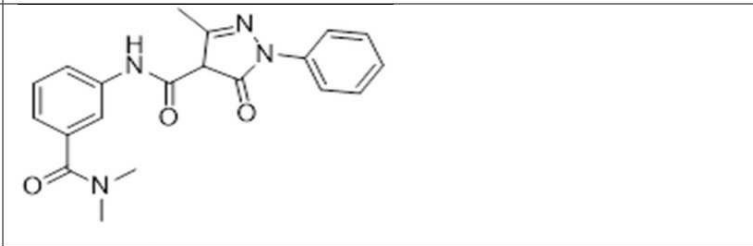
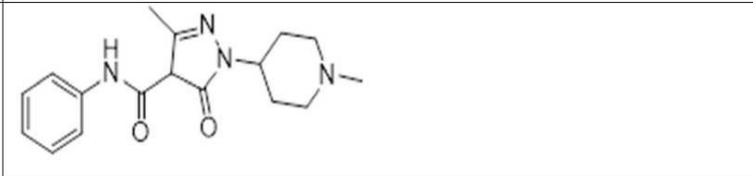
[0195]

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

[0196]

208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

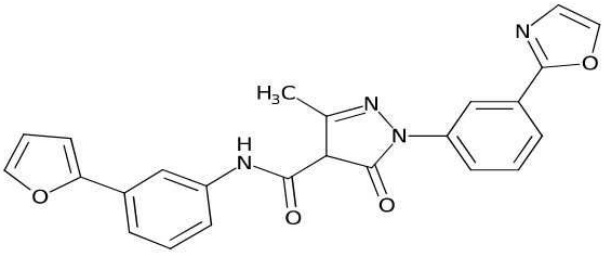
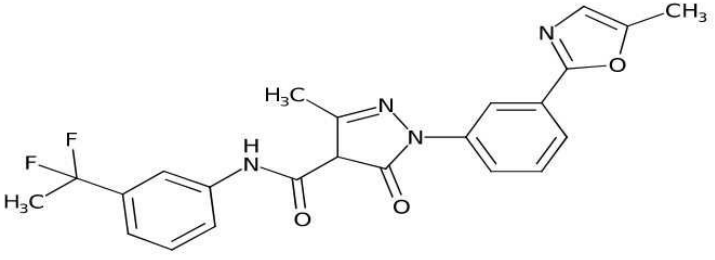
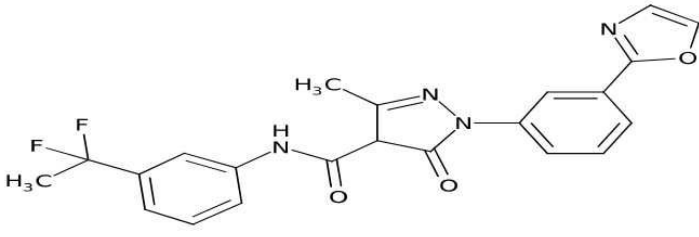
[0197]

215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

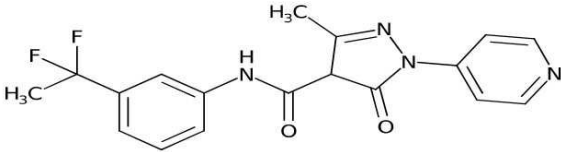

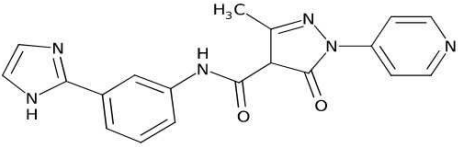
[0198]

222	
223	
224	
226	
227	

[0199]

<p>228</p>	
<p>229</p>	
<p>230</p>	

[0200]

<p>231</p>	
<p>232</p>	
<p>233</p>	


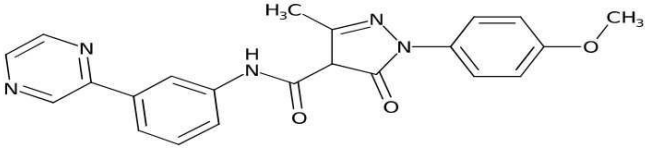
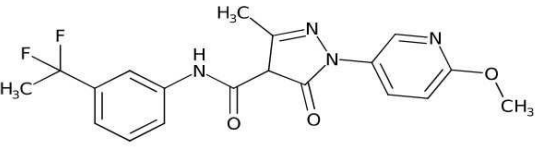
[0201]

<p>234</p>	
<p>235</p>	
<p>236</p>	


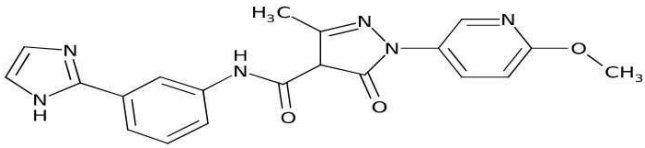
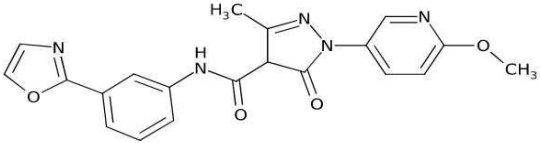
[0202]

<p>237</p>	
<p>238</p>	
<p>239</p>	

[0203]

<p>240</p>	
<p>241</p>	
<p>242</p>	

[0204]

<p>243</p>	
<p>244</p>	
<p>245</p>	

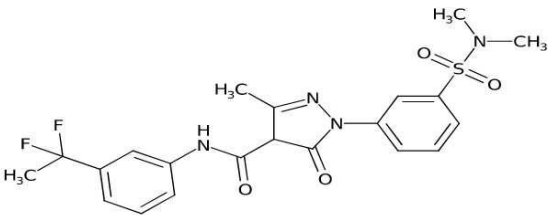
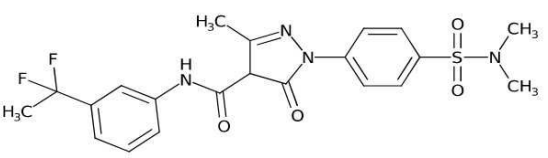
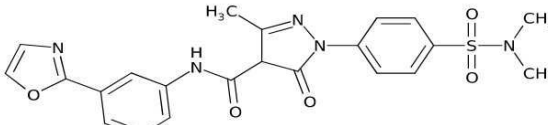
[0205]

<p>246</p>	
<p>247</p>	
<p>248</p>	

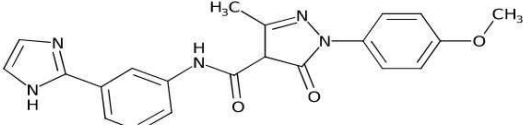
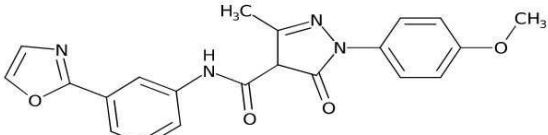
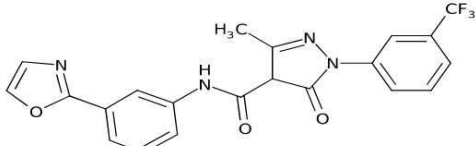
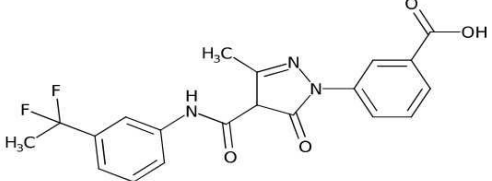
[0206]

<p>249</p>	
<p>250</p>	
<p>251</p>	

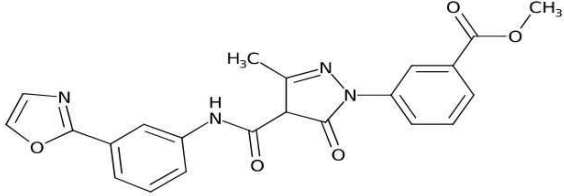
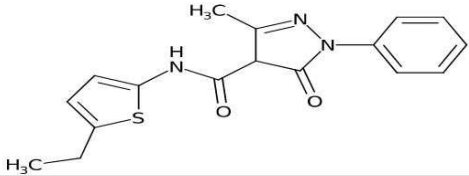
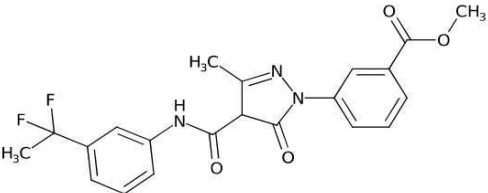
[0207]

<p>252</p>	
<p>253</p>	
<p>254</p>	

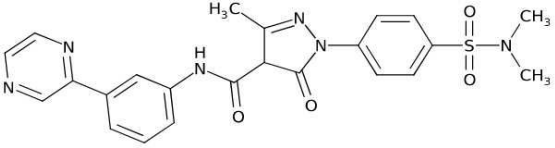
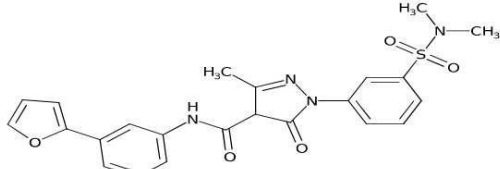
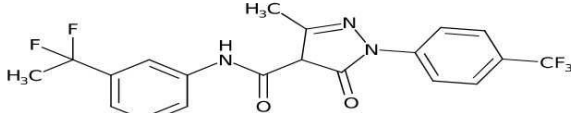
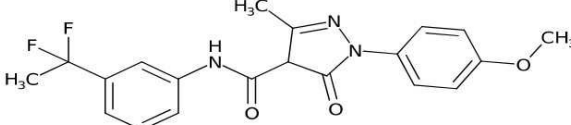
[0208]

<p>255</p>	
<p>256</p>	
<p>257</p>	
<p>258</p>	

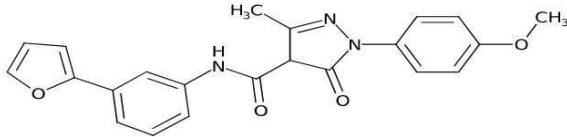
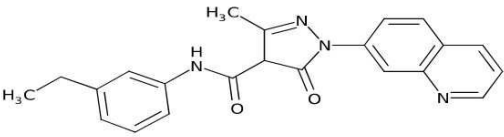
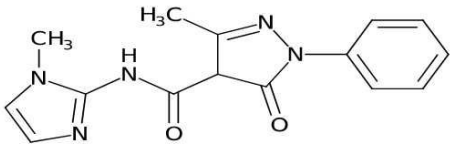
[0209]

<p>259</p>	
<p>260</p>	
<p>261</p>	

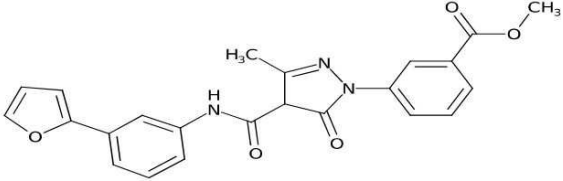
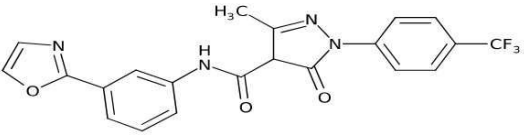
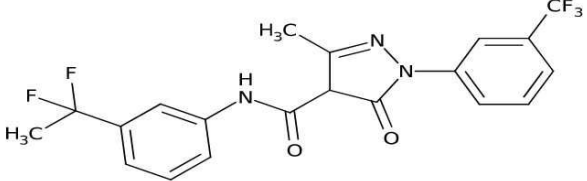
[0210]

<p>262</p>	
<p>263</p>	
<p>264</p>	
<p>265</p>	

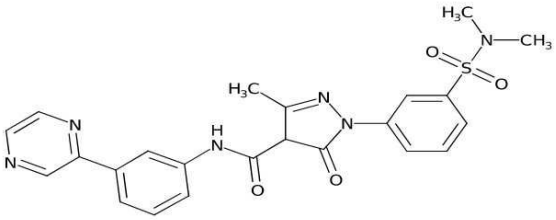
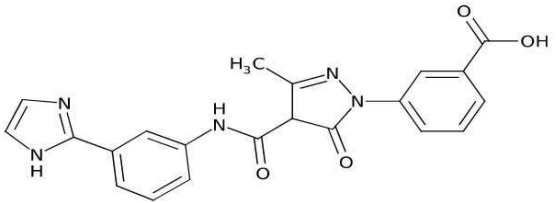
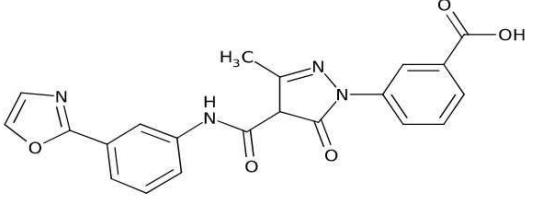
[0211]

<p>266</p>	
<p>267</p>	
<p>268</p>	

[0212]

<p>269</p>	
<p>270</p>	
<p>271</p>	

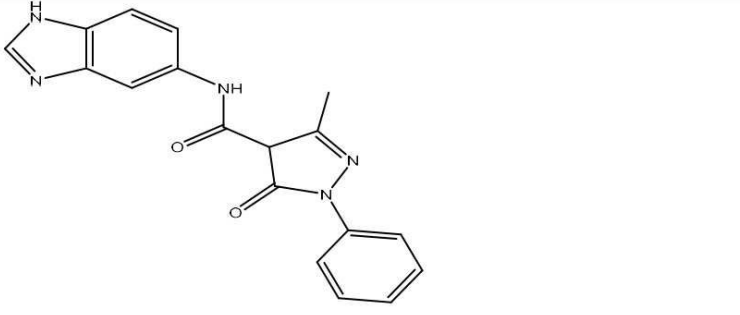
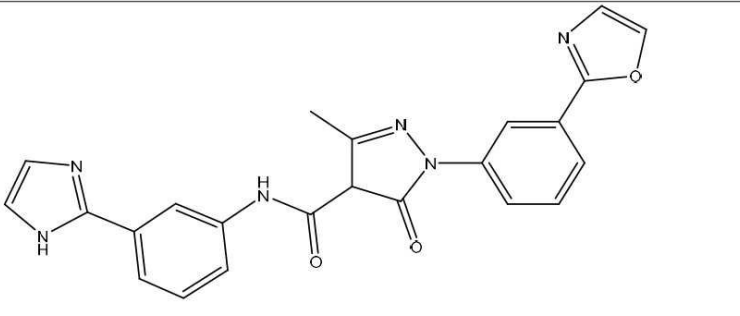
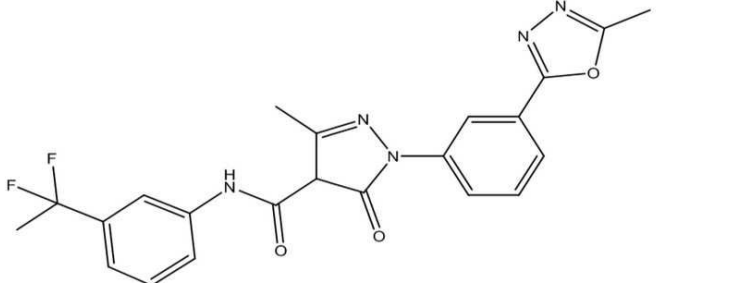
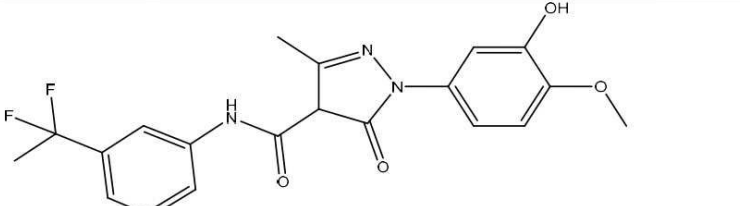
[0213]

<p>272</p>	
<p>273</p>	
<p>274</p>	

[0214]

<p>275</p>	
<p>276</p>	
<p>277</p>	

[0215]

<p>278</p>	
<p>279</p>	
<p>280</p>	
<p>281</p>	

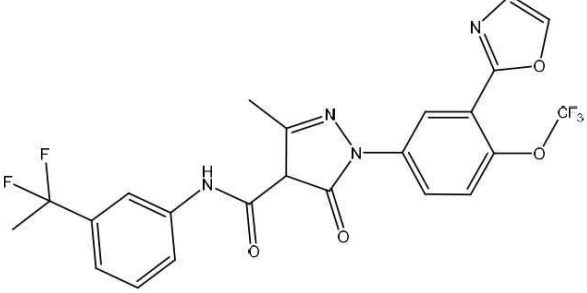
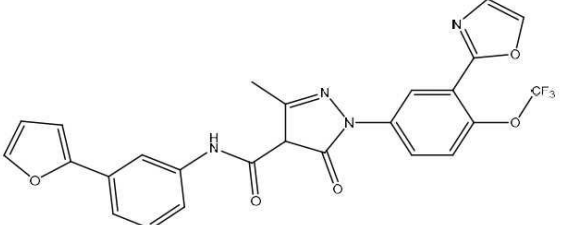
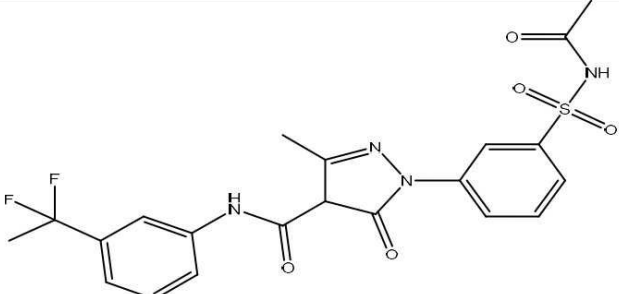
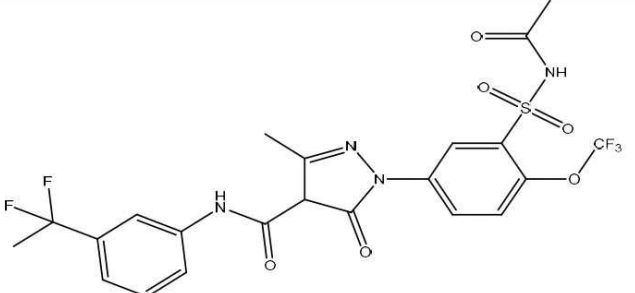
[0216]

<p>282</p>	
<p>283</p>	
<p>284</p>	
<p>285</p>	
<p>286</p>	

[0217]

<p>287</p>	
<p>288</p>	
<p>289</p>	
<p>290</p>	

[0218]

<p>291</p>	
<p>292</p>	
<p>293</p>	
<p>294</p>	

[0219]

<p>295</p>	
<p>296</p>	
<p>297</p>	
<p>298</p>	
<p>299</p>	

[0220]

<p>300</p>	
<p>301</p>	
<p>302</p>	
<p>303</p>	
<p>304</p>	

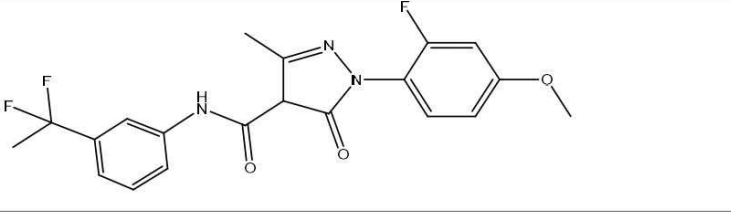
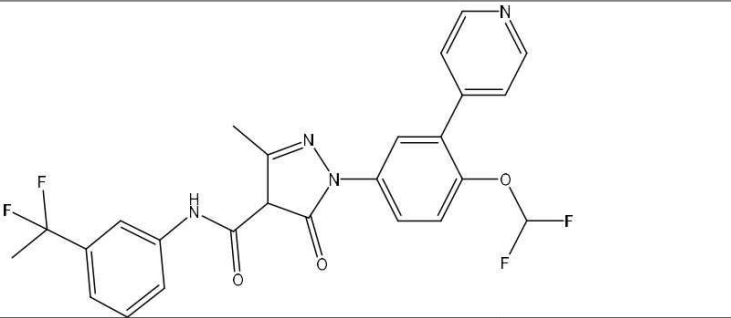
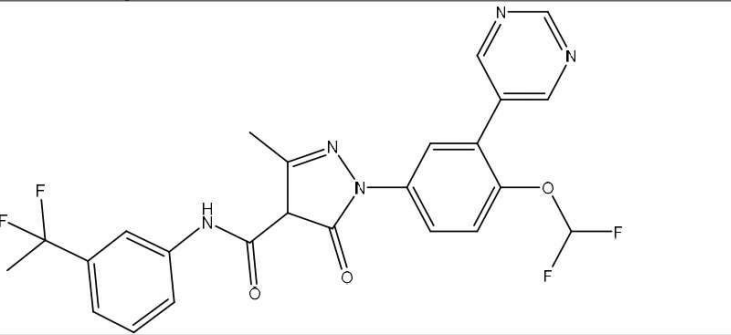
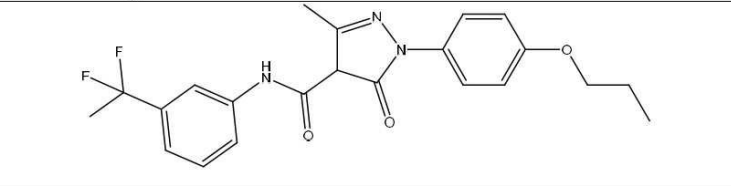
[0221]

<p>305</p>	
<p>306</p>	
<p>307</p>	
<p>308</p>	
<p>309</p>	

[0222]

<p>310</p>	
<p>311</p>	
<p>312</p>	
<p>313</p>	

[0223]

<p>314</p>	
<p>315</p>	
<p>316</p>	
<p>317</p>	

[0224]

<p>318</p>	
<p>319</p>	
<p>320</p>	
<p>321</p>	

[0225]

<p>322</p>	
<p>323</p>	
<p>324</p>	
<p>325</p>	
<p>326</p>	

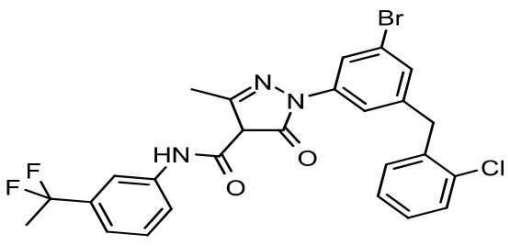
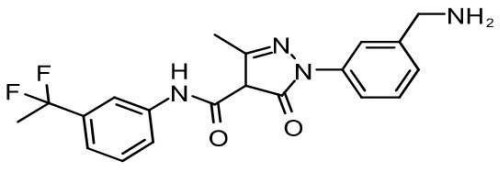
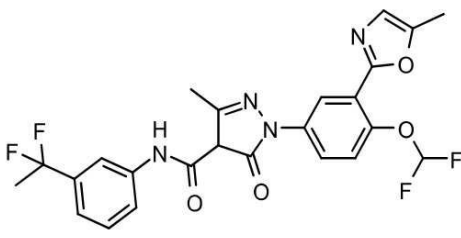
[0226]

<p>327</p>	
<p>328</p>	
<p>329</p>	
<p>330</p>	

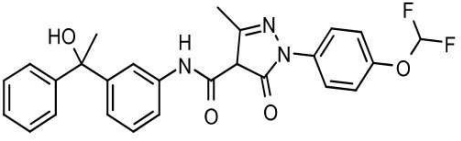
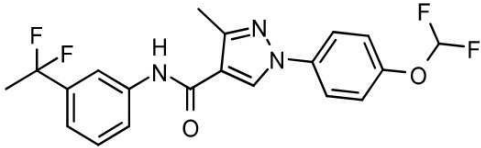

[0227]

<p>331</p>	
<p>332</p>	
<p>333</p>	

[0228]

<p>334</p>	
<p>335</p>	
<p>336</p>	

[0229]

<p>337</p>	
<p>338</p>	
<p>339</p>	

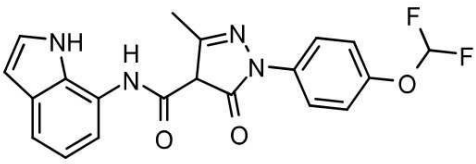
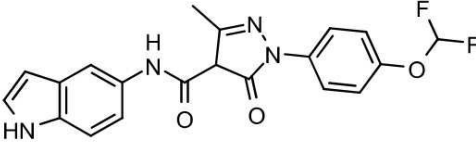
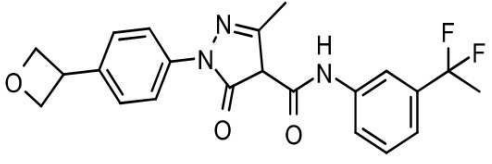
[0230]

<p>340</p>	
<p>341</p>	
<p>342</p>	

[0231]

<p>343</p>	
<p>344</p>	
<p>345</p>	

[0232]

<p>346</p>	
<p>347</p>	
<p>348</p>	

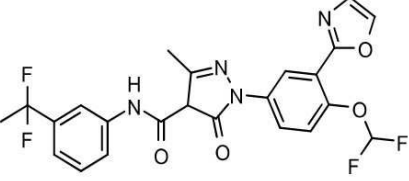
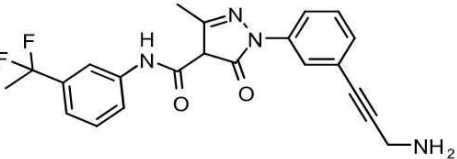
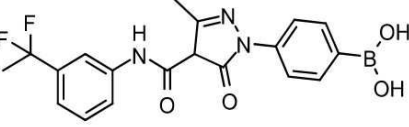
[0233]

<p>349</p>	
<p>350</p>	
<p>351</p>	

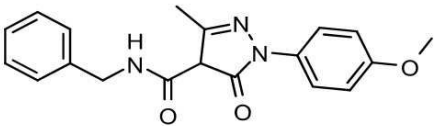
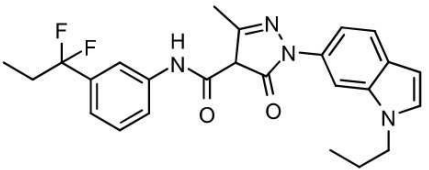
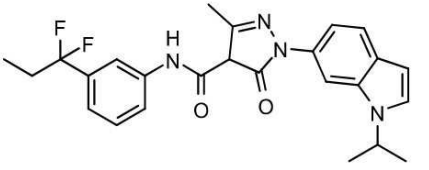
[0234]

<p>352</p>	
<p>353</p>	
<p>354</p>	

[0235]

<p>355</p>	
<p>356</p>	 <p>HCl</p>
<p>357</p>	

[0236]

<p>358</p>	
<p>359</p>	
<p>360</p>	

[0237]

<p>361</p>	
<p>362</p>	
<p>363</p>	

[0238]

<p>364</p>	
<p>365</p>	
<p>366</p>	

[0239]

<p>367</p>	
<p>368</p>	
<p>369</p>	

[0240]

<p>370</p>	
<p>371</p>	
<p>372</p>	

[0241]

<p>373</p>	
<p>374</p>	
<p>375</p>	

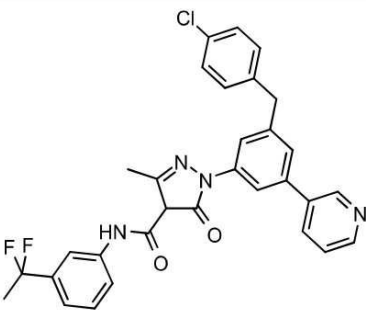
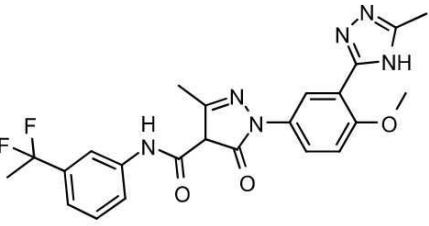
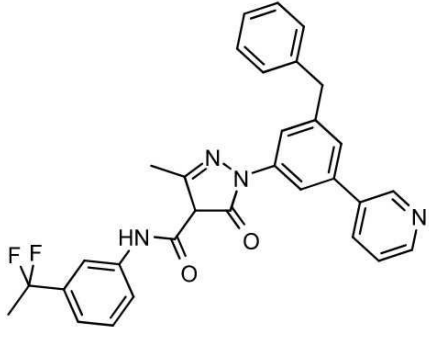
[0242]

<p>376</p>	
<p>377</p>	
<p>378</p>	
<p>379</p>	

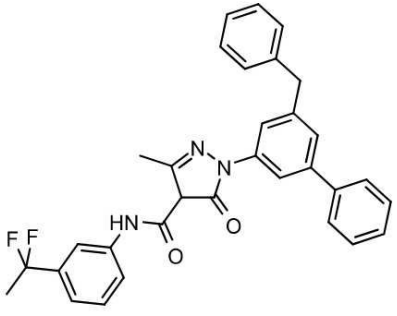
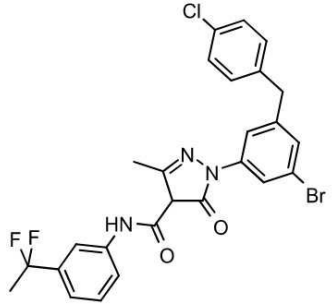
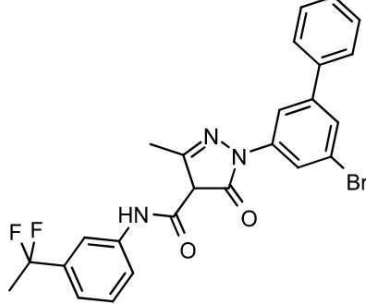
[0243]

<p>380</p>	
<p>381</p>	
<p>382</p>	
<p>383</p>	

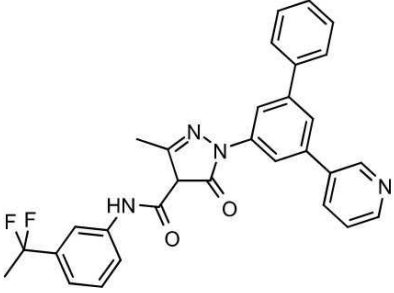
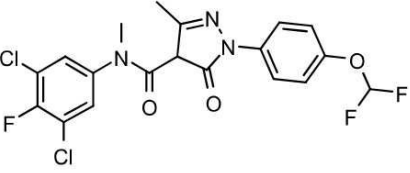
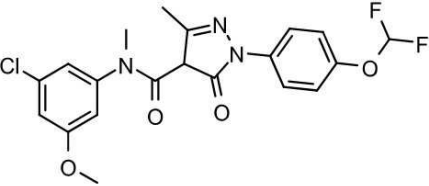
[0244]

<p>384</p>	
<p>385</p>	
<p>386</p>	

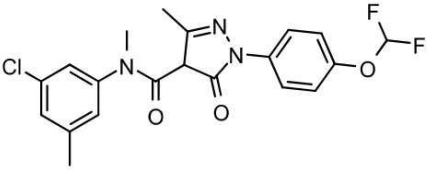
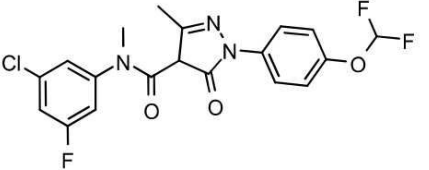
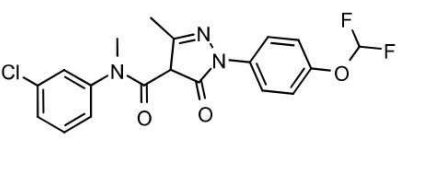
[0245]

<p>387</p>	
<p>388</p>	
<p>389</p>	

[0246]

<p>390</p>	
<p>391</p>	
<p>392</p>	

[0247]

<p>393</p>	
<p>394</p>	
<p>395</p>	

[0248]

<p>396</p>	
<p>397</p>	
<p>398</p>	

[0249]

<p>399</p>	
<p>400</p>	
<p>401</p>	
<p>402</p>	

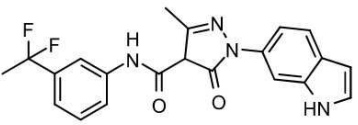
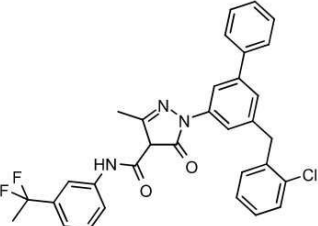
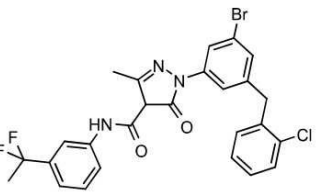
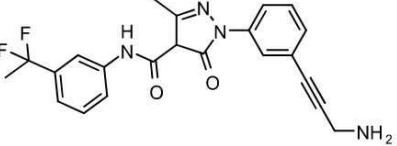
[0250]

<p>403</p>	
<p>404</p>	
<p>405</p>	
<p>406</p>	

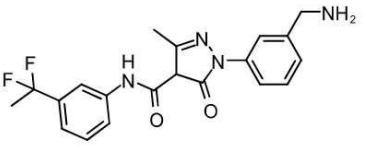
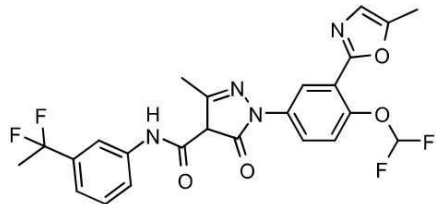
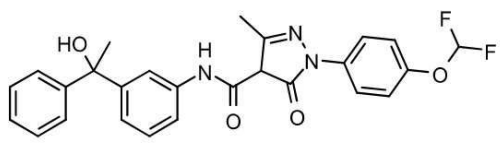
[0251]

<p>407</p>	
<p>408</p>	
<p>409</p>	

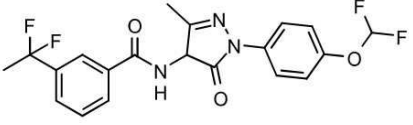
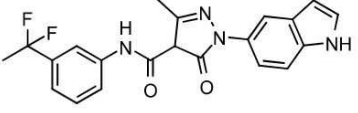
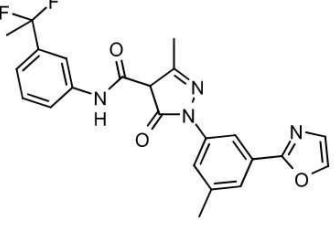
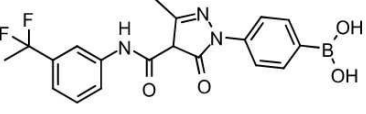
[0252]

<p>410</p>	
<p>411</p>	
<p>412</p>	
<p>413</p>	

[0253]

<p>414</p>	
<p>415</p>	
<p>416</p>	

[0254]

<p>418</p>	
<p>419</p>	
<p>420</p>	
<p>421</p>	

[0255]

<p>422</p>	
<p>423</p>	
<p>424</p>	

[0256]

<p>425</p>	
<p>426</p>	
<p>427</p>	

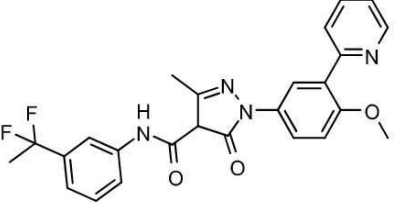
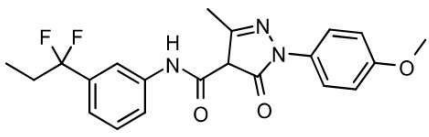
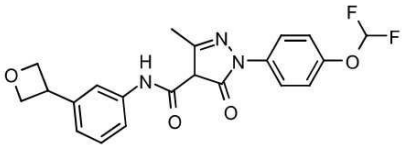
[0257]

<p>428</p>	
<p>429</p>	
<p>430</p>	

[0258]

<p>431</p>	
<p>432</p>	
<p>433</p>	

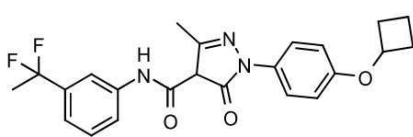
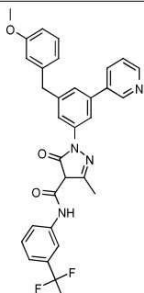
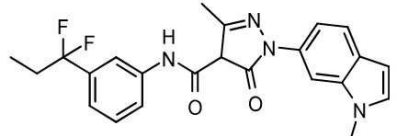
[0259]

<p>434</p>	
<p>435</p>	
<p>436</p>	


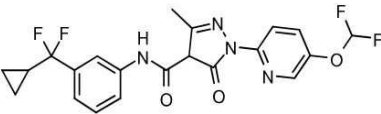
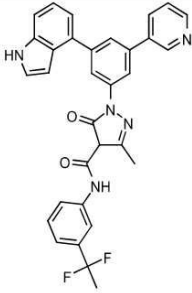
[0260]

<p>437</p>	
<p>438</p>	
<p>439</p>	

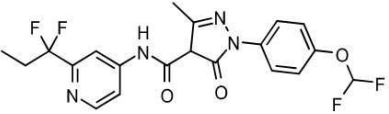
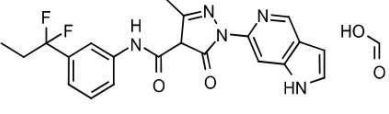
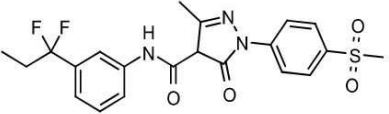
[0261]

<p>440</p>	
<p>461</p>	
<p>462</p>	

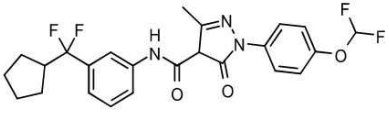
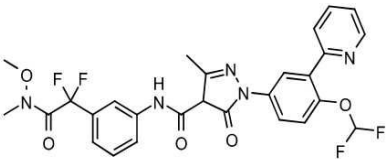
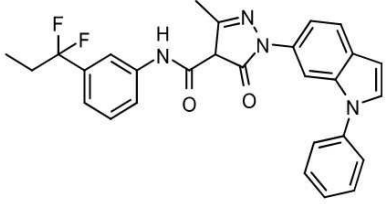
[0262]

<p>463</p>	
<p>464</p>	
<p>465</p>	

[0263]

<p>506</p>	
<p>507</p>	
<p>508</p>	

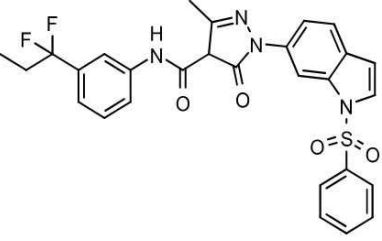
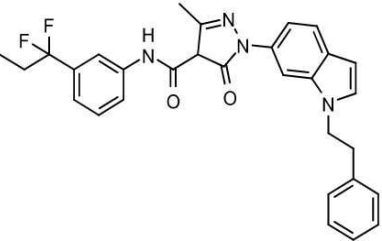

[0264]

<p>470</p>	
<p>471</p>	
<p>472</p>	

[0265]

<p>473</p>	
<p>474</p>	
<p>475</p>	

[0266]

<p>476</p>	
<p>477</p>	
<p>478</p>	

[0267]

<p>479</p>	
<p>480</p>	
<p>481</p>	

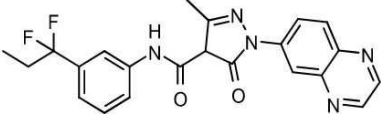
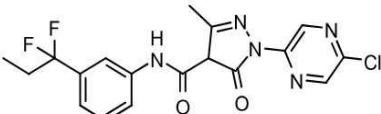
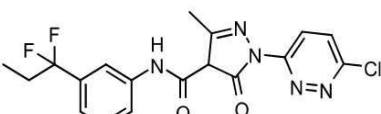
[0268]

<p>482</p>	
<p>483</p>	
<p>484</p>	

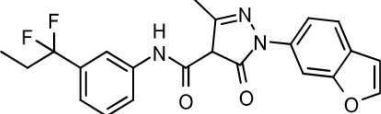
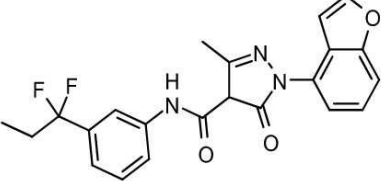
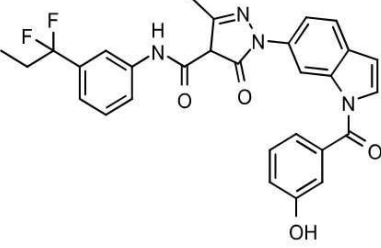
[0269]

<p>485</p>	
<p>486</p>	
<p>487</p>	

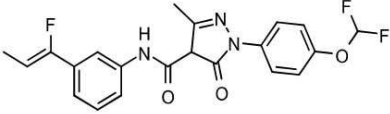
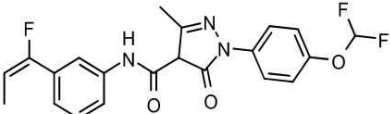
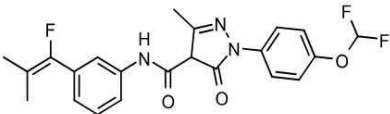
[0270]

<p>488</p>	
<p>489</p>	
<p>490</p>	

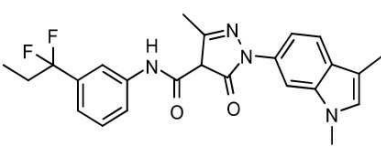
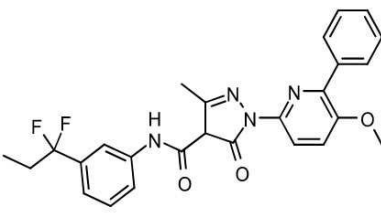
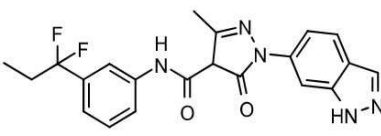
[0271]

<p>491</p>	
<p>492</p>	
<p>493</p>	

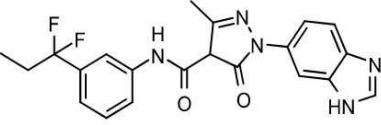
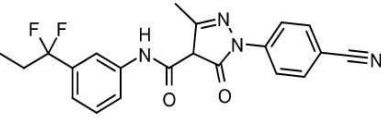
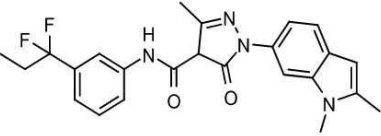
[0272]

<p>494</p>	
<p>495</p>	
<p>496</p>	

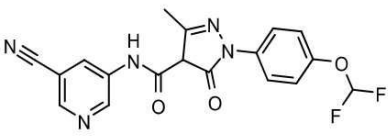
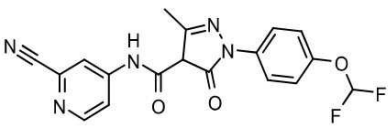
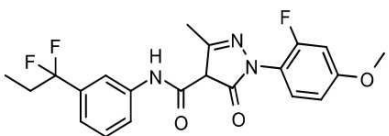
[0273]

<p>497</p>	
<p>498</p>	
<p>499</p>	

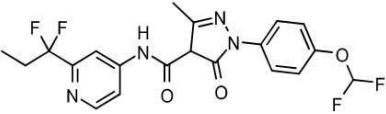
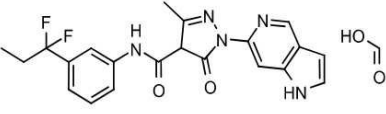
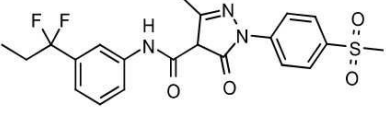
[0274]

<p>500</p>	
<p>501</p>	
<p>502</p>	

[0275]

<p>503</p>	
<p>504</p>	
<p>505</p>	

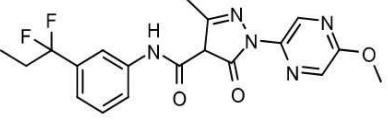
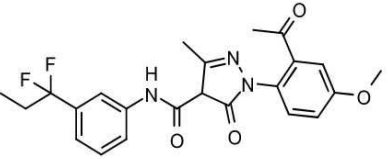
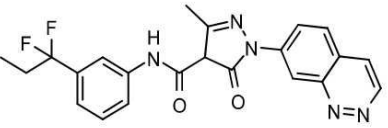
[0276]

<p>506</p>	
<p>507</p>	
<p>508</p>	

[0277]

<p>509</p>	
<p>510</p>	
<p>511</p>	

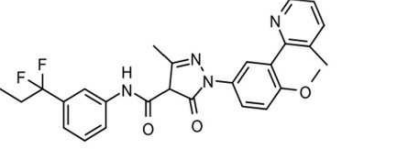
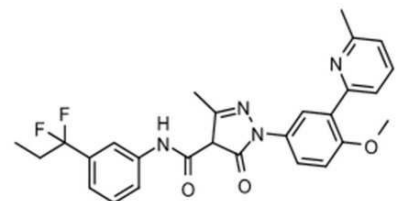
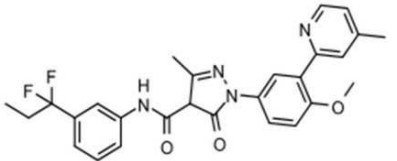
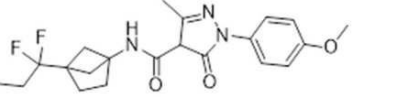
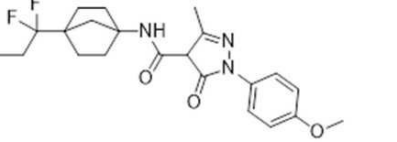
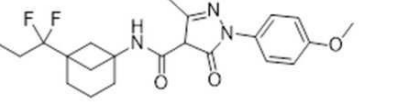
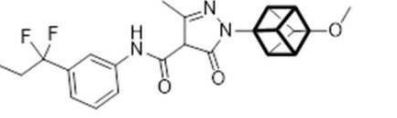
[0278]

<p>512</p>	
<p>516</p>	
<p>524</p>	

[0279]

<p>529</p>	
<p>530</p>	
<p>531</p>	
<p>532</p>	
<p>534</p>	

[0280]

535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

[0281]

542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

[0282]

<p>549</p>	
<p>550</p>	
<p>551</p>	
<p>552</p>	
<p>553</p>	
<p>554</p>	

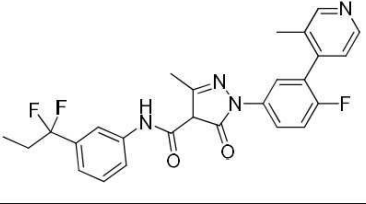
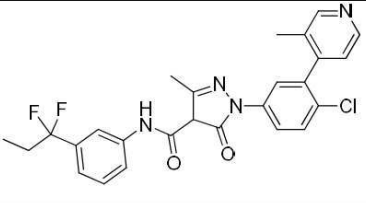
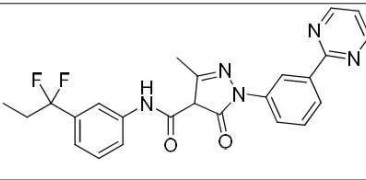
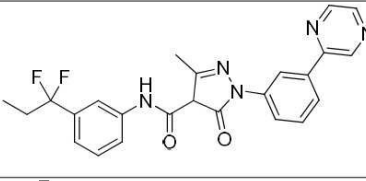
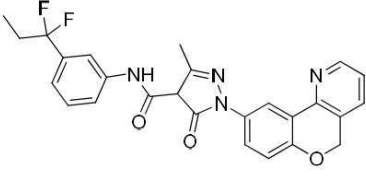
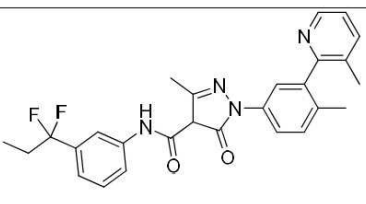
[0283]

555	
556	
557	
558	
559	
560	

[0284]

561	
562	
563	
564	
565	
566	

[0285]

567	
568	
569	
570	
571	
572	

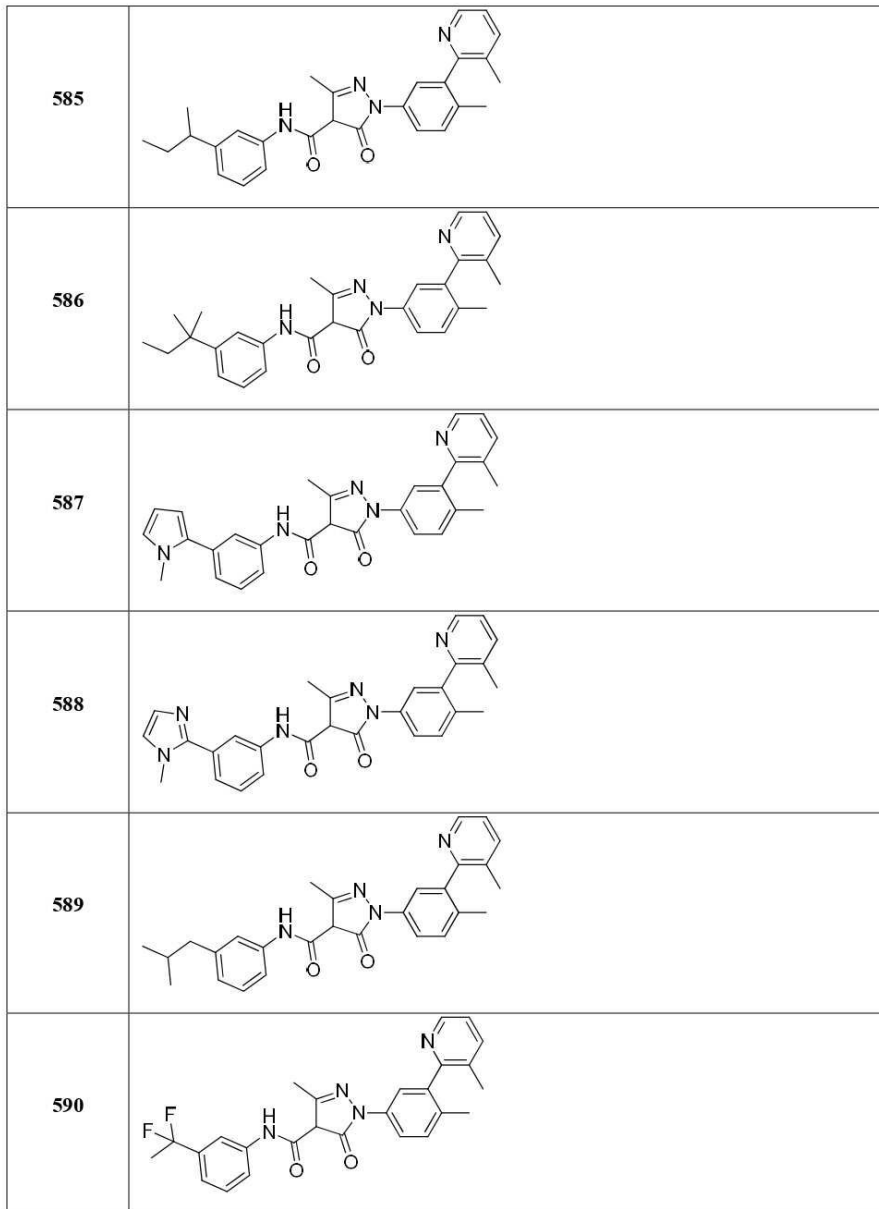
[0286]

573	
574	
575	
576	
577	
578	

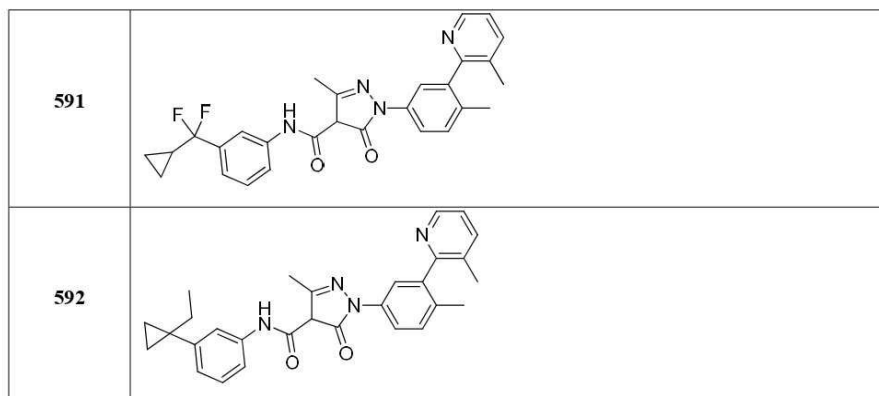
[0287]

579	
580	
581	
582	
583	
584	

[0288]



[0289]



[0290]

[0291]

질소 원자가 3개 미만의 결합을 갖는 본 발명에 제시된 구조에서는, H 원자가 존재하여 질소의 원자를 완성한다는 것이 잘 이해된다.

[0292]

일부 실시 양태에서, 본 발명은 상기 열거된 화합물, 그의 제약 조성물 및/또는 사용 방법에 관한 것으로, 여기서 화합물은 제약상 허용되는 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구 약물, 동위원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 제약 생성물 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 양

태에서, 화합물은 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2) 억제제이다.

[0293]

다양한 실시 양태에서, 화학식 I의 A 고리는 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 이소퀴놀린, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 나프틸, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조티오펜, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 푸리닐, 벤즈옥사졸릴, 1,3-벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디하이드로인테닐, 인테닐, 테트라하이드로나프틸, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조[d][1,3]디옥솔, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조티오펜, 벤즈옥사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c]티오펜, 벤조디옥솔릴, 벤조[d][1,3]디옥솔, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아지올릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-사이클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 피리도[2,3-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 1,3-디하이드로이소벤조푸란이고, 각각의 정의는 본 발명에 따른 개별 실시 양태이거나; 또는 A는 단일 융합되거나 가교된 C₃-C₈ 사이클로알킬 (예를 들어 사이클로헥실, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 쿠반, 바이사이클로[2.2.2]옥탄), 또는 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 1-(피페리딘-1-일)에탄올 또는 모르폴린을 포함하나 이에 제한되지 않는 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다.

[0294]

다양한 실시 양태에서, 화학식 I의 A 고리는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 나프틸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피리디닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피리미디닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피리다지닐이다. 일부 실시 양태에서, A는 피라지닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 트리아지닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 테트라지닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이소티아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이속사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이미다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1-메틸이미다졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피라졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피롤릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티오펜-일이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 인돌릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 인테닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 2,3-디하이드로인테닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 테트라하이드로나프틸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이소인돌릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 나프틸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 안트라세닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 인다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 푸리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤즈이속사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 퀴나졸리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 퀴녹살리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 신놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 프탈라지닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 퀴놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 아크리디닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이소벤조푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조티오펜이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조[c]티오펜이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티아디아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 옥사디아지올릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피리도[2,3-b]피라진 또는 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 퀴녹살린-2(1H)-온이다. 일부 실시 양

태에서, A 고리는 1H-인돌이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 2H-인다졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 3H-인돌-3-온이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1,3-벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1,3-벤조티아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1-벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 4H,5H,6H-사이클로펜타[d][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피라졸로[1,5-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피라진. 일부 실시 양태에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 4H-티에노[3,2-b]피롤이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1H-피롤로[3,2-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 옥사졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 트리아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤즈옥사디아졸이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 3H-이미다조[4,5-c]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 테트라하이드로피란이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 피페리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1-(피페리딘-1-일)에타논이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 모르폴린이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 티에노[3,2-c]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1-메틸피페리딘이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 사이클로헥실이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 인돌이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, A 고리는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, A는 단일 용합되거나 가교된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬이다. 다른 실시 양태에서, A는 사이클로헥실이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.1.1]헥산이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.2.1]헥탄이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[3.1.1]헥탄이다. 다른 실시 양태에서, A는 쿠반이다. 다른 실시 양태에서, A는 바이사이클로[2.2.2]옥탄이다.

[0295] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I의 B 고리는 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피라다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 이소퀴놀린, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 나프틸, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조티오펜, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 푸리닐, 벤즈옥사졸릴, 1,3-벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디하이드로인테닐, 인테닐, 테트라하이드로나프틸, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조[d][1,3]디옥솔, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조티오펜, 벤즈옥사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c]티오펜, 벤조디옥솔릴, 벤조[d][1,3]디옥솔, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아지올릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-사이클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 피리도[2,3-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 1,3-디하이드로이소벤조푸란이고, 각각의 정의는 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0296] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I의 B 고리는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 나프틸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피리디닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피리미디닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피라다지닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피라지닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 트리아지닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 테트라지닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 티아졸릴이다. 일부

실시 양태에서, B 고리는 이소티아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이숙사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이미다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1-메틸이미다졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피라졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피롤릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 티오펜-일이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 인돌릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이소인돌릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 나프틸이다. 일부 실시 양테에서, B 고리는 안트라세닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 인다졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 푸리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤즈이숙사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 퀴나졸리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 퀴녹살리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린이다. 다른 실시 양태에서, B는 1-(피리딘-1(2H)-일)에타논이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 테트라하이드로나프틸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 신놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 프탈라지닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 퀴놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 아크리디닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이소벤조푸라닐이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조티오펜일이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조[c]티오펜일이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 티아디아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 옥사디아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, C 고리는 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피리도[2,3-b]피라진 또는 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 퀴녹살린-2(1H)-온이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1H-인돌이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 2H-인다졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 3H-인돌-3-온이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1,3-벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1,3-벤조티아졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1-벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, C 고리는 [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 4H,5H,6H-사이클로헨타[d][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, C 고리는 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피라졸로[1,5-a]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피라진이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 4H-티에노[3,2-b]피롤이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 일부 실시 양태에서, B 고리는 1H-피롤로[3,2-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 옥사졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 트리아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤즈옥사디아졸이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 3H-이미다조[4,5-c]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 테트라하이드로피란이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 피페리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1-(피페리딘-1-일)에타논이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 모르폴린이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 티에노[3,2-c]피리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1-메틸피페리딘이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 인돌이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 벤조푸란이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 사이클로헥실이다. 일부 실시 양태에서, B 고리는 1,3-디하이드로이소벤조푸란이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.1.1]헥산이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.2.1]헵탄이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[3.1.1]헵탄이다. 다른 실시 양태에서, B는 쿠반이다. 다른 실시 양태에서, B는 바이사이클로[2.2.2]옥탄이다.

[0297] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물은 R₁ 및 R₂에 의해 치환된다. 단일 치환기는 오르토, 메타, 또는 파

라 위치에 존재할 수 있다.

[0298]

다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 R₁은 H이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 D이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 F이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 Cl이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 Br이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 I이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 OH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 SH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 R₈-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 CH₂-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 R₈-SH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -R₈-O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₈-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 OCD₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 CN이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NO₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -CH₂CN이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -R₈CN이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 N(R)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 B(OH)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -OC(O)CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -OCH₂Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 NHC(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 COOH이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -C(O)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 -C(O)-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-1-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-4-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-3-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-페놀. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-4-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-3-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-CH(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)O-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 R₈-C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 CH₂C(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)H이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)-CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 -C(O)NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 SO₂R이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-톨루엔이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 SO₂-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 SO₂N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 메틸, 2,3, 또는 4-CH₂-C₆H₄-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질, 또는 C(CH₃)(OH)Ph이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CH₂-페닐이다. 일부 실시 양태에서, R₁은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₁은 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서,

R_1 은 $CF_2CH_2CH_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 CF_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 $CF_2CH_2CH_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 $CH_2CH_2CF_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 $CF_2CH(CH_3)_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시 또는 $O-CH_2$ -사이클로프로필, O -사이클로부틸, O -사이클로펜틸, O -사이클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, $O-tBu$ 이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이고, 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체된다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 O -1-옥사사이클로부틸, O -2-옥사사이클로부틸이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 $S-CH_3$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시. 일부 실시 양태에서, R_1 은 OCF_3 이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 $OCHF_2$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 치환 또는 비치환 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 사이클로펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 치환 또는 비치환 C_3-C_8 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 1 또는 2-옥사사이클로부탄, 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 2-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 2,6-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 2,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-에틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-이소프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 3-페닐-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 4-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 6-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 5-메틸-피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 피라진이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 옥사졸로 치환된 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 옥사디아졸로 치환된 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 이미다졸로 치환된 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 티오펜이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 테트라졸이다. 다른 실시 양태에서, R_1 은 인돌이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 치환된 아릴이다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 페닐이다. 일부 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, R_1 은 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$ 이다. 일부 실시 양태(embodiments)에서, R_1 은 2,3, 또는 4 브로모페닐이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

[0299]

일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 단일 또는 융합 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 헤테로사이클릭 단일 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 벤젠 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 피리딘 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여 모르폴린 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 결

합하여 피페라진 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 이미다졸 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 사이클로헥센 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 피라진 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 1-메틸-1H-피롤을 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 1-벤질-1H-피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 다른 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 융합된 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂는 함께 결합하여 7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘을 형성한다.

[0300]

다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 R₂는 H이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 D이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 F이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 Cl이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 Br이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 I이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 R₈-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-3-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-1-메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-4-클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CH₂-페닐이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 OH이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 SH이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 R₈-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 CH₂-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 R₈-SH이다. 일부 실시 양태에서, R₁는 -R₈-O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 OCD₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 CN이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NO₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -CH₂CN이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -R₈CN이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 N(R)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 CH₂-NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 B(OH)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -OC(O)CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -OCH₂Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NHCO-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 NHC(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 COOH이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -C(O)Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 -C(O)-아릴이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-1-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-4-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-3-메틸-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-페놀이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-4-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-3-하이드록시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R₂는 C(O)-2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-CH(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)O-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 R₈-C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 CH₂C(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)H이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)-CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 -C(O)NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₂는 C(O)N(CH₃)₂이다. 일

부 실시 양태에서, R_2 는 SO_2R 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 SO_2-Ph 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 SO_2 -톨루엔이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 SO_2-CH_3 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 $SO_2N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 메틸, 2, 3, 또는 4- $CH_2-C_6H_4-Cl$, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸, 벤질 또는 $C(CH_3)(OH)Ph$ 이고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 벤질이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2-3 -메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2-1 -메톡시-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2-4 -클로로-페닐이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2CH_2 -페닐이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 다른 실시 양태에서, R_2 는 CF_2CH_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CH_2CF_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $CF_2CH_2CH_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 CF_3 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $CF_2CH_2CH_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $CH_2CH_2CF_3$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $CF_2CH(CH_3)_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 $CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 0- CH_2 -사이클로프로필, 0-사이클로부틸, 0-사이클로펜틸, 0-사이클로헥실, 0-1-옥사사이클로부틸, 0-2-옥사사이클로부틸, 1-부톡시, 2-부톡시, 0-tBu이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이고, 여기서 알콕시 중 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체된다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 0-1-옥사사이클로부틸 또는 0-2-옥사사이클로부틸이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 S- CH_3 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 OCF_3 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 $OCHF_2$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 치환 또는 비치환 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 사이클로펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 치환 또는 비치환 C_3-C_8 헤테로사이클릭 고리. 일부 실시 양태에서, R_2 는 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 1 또는 2-옥사사이클로부탄, 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화 피리딘 옥사이드, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2,6-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 2,5-디메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-메틸-4-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-에틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-이소프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-프로필-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 3-페닐-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 4-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 6-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-2-피리딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 5-메틸-피리미딘이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 피라진이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 옥사졸로 치환된 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 옥사디아졸로 치환된 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 이미다졸로 치환된 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 티오펜이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 트리아졸이다. 다른 실시 양태에서, R_2 는 테트라졸이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 치환된 아릴이다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, R_2 는 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$ 이다. 일부 실시 양태(embodiments)에서, R_2 는 2, 3, 또는 4 브로모페닐이고, 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3 , 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO_2 또는 이들의 임의의 조합을 포

함하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태이다.

- [0301] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₁ 및 R₂는 모두 H이다. 일부 실시 양태에서, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 H가 아니다.
- [0302] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물은 R₃ 및 R₄에 의해 치환된다. 단일 치환기는 오르토, 메타, 파라 위치에 존재할 수 있다.
- [0303] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 R₃은 H이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 F이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 Cl이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 Br이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 I이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 OH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 SH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 R₈-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH₂-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 R₈-SH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -R₈-O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₃-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₆ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₂-C₇ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 OCD₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CN이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NO₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -CH₂CN이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -R₈CN이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 N(R)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH₂-NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 B(OH)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -OC(O)CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -OCH₂Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -NHCO-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NHC(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NHCO-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 NHC(O)N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 COOH이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -C(O)Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)O-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)O-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 R₈-C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH₂C(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)H이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)-CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 -C(O)NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 SO₂R이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 SO₂N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, 벤질 또는 C(CH₃)(OH)Ph이고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CHFCHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CH₂CH₂CF₃이

다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF₂-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 =CH-CH₃ E, Z 또는 이들의 조합이다. 다른 실시 양태에서, R₃은 CF=C-(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 사이클로펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리. 일부 실시 양태에서, R₃은 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₃은 치환 또는 비치환 아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₃은 페닐이다. 일부 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, R₃은 CH(CF₃)(NH-R₁₀)이다.

[0304] 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 5 또는 6원 치환 또는 비치환, 지방족 또는 방향족, 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 5 또는 6원 카르보사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 디옥솔 고리를 형성한다. [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 디하이드로푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 벤젠 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 이미다졸 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 피롤 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 사이클로헥센 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄는 함께 결합하여 사이클로펜텐 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, R₄ 및 R₃는 함께 결합하여 디옥세핀 고리를 형성한다.

[0305] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 IV의 R₄는 H이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 F이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 Cl이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 Br이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 I이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 OH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 SH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 R₈-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CH₂-OH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 R₈-SH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -R₈-O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CH₂-O-CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CD₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 OCD₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CN이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 NO₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -CH₂CN이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -R₈CN이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 N(R)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂-NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CH₂-N(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₈-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂C(O)N[(CH₃)(OCH₃)]이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 R₉-R₈-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C≡C-CH₂-NH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 B(OH)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -OC(O)CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -OCH₂Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -NHCO-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 NHC(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 NHCO-N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₄는

NHC(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 COOH이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -C(O)Ph이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)O-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)O-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)O-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 R₈-C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CH₂C(O)CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)H이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-R₁₀이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)-CF₃이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 -C(O)NH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)NHR이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C(O)N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 SO₂R이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 SO₂N(R₁₀)(R₁₁)이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 SO₂N(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 메틸, C(OH)(CH₃)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 2-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 1-에틸사이클로프로필, 벤질 또는 C(CH₃)(OH)Ph이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₆ 선형 또는 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₂-C₇ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₃-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알킬이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CHFCHFCH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂-사이클로프로필이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF₂-사이클로펜틸이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 할로알케닐이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF=CH-CH₃ E, Z 또는 이들의 조합이다. 다른 실시 양태에서, R₄는 CF=C-(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH₂-사이클로프로필이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 사이클로펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 C₃-C₈ 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 피롤, 1-메틸-피롤, 이미다졸, 1-메틸-이미다졸, 트리아졸, 피리딘 (2, 3, 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 인돌, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₄는 치환 또는 비치환 아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₄는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 아릴, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, R₄는 CH(CF₃)(NH-R₁₀)이다.

[0306] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₃ 및 R₄는 모두 H이다. 일부 실시 양태에서, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 일부 실시 양태에서, R₃가 H일 경우, R₄는 H가 아니다. 일부 실시 양태에서, R₄가 H일 경우, R₃은 H가 아니다.

[0307] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 R₅는 H이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬. 일부 실시 양태에서, R₅는 메틸, CH₂SH, 에틸, 이소-프로필이고; 각각은 본 발명의 별도 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R₅는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 실시

양태에서, R₅는 CF₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH₂CH₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CH₂CH₂CF₃이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF₂CH(CH₃)₂이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 R₈-아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 CH₂-Ph이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C(O)-R₁₀이다. 다른 실시 양태에서, R₅는 C(O)-CH₃이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 치환 또는 비치환 아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 피리딘이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 2-피리딘이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 3-피리딘이다. 일부 실시 양태에서, R₅는 4-피리딘이다. 일부 실시 양태에서, 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)₂, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0308] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 n은 0이다. 일부 실시 양태에서, n은 0 또는 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, n은 0 내지 2이다. 일부 실시 양태에서, n은 0 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 0 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, n은 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 2이다. 일부 실시 양태에서, n은 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 4이다.

[0309] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 m은 0이다. 일부 실시 양태에서, m은 0 또는 1이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 0 내지 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 0 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, m은 0 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 1이다. 일부 실시 양태에서, m은 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 3이다. 일부 실시 양태에서, m은 4이다.

[0310] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 l은 0이다. 일부 실시 양태에서, l은 0 또는 1이다. 일부 실시 양태에서, l은 1 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, l은 1 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, l은 0 내지 2이다. 일부 실시 양태에서, l은 0 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, l은 0 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, l은 1이다. 일부 실시 양태에서, l은 2이다. 일부 실시 양태에서, l은 3이다. 일부 실시 양태에서, l은 4이다.

[0311] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 k는 0이다. 일부 실시 양태에서, k는 0 또는 1이다. 일부 실시 양태에서, k는 1 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, k는 1 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, k는 0 내지 2이다. 일부 실시 양태에서, k는 0 내지 3이다. 일부 실시 양태에서, k는 0 내지 4이다. 일부 실시 양태에서, k는 1이다. 일부 실시 양태에서, k는 2이다. 일부 실시 양태에서, k는 3이다. 일부 실시 양태에서, k는 4이다.

[0312] 헤테로사이클릭 고리의 경우, n, m, l 및/또는 k는 치환을 위해 이용가능한 위치의 수, 즉 CH 또는 NH 기의 수에서 1을 뺀 것으로 제한되는 것으로 이해된다. 따라서, A 및/또는 B 고리가 예를 들어 푸라닐, 티오펜일 또는 피롤릴인 경우, n, m, l 및 k는 0 내지 2이고; A 및/또는 B 고리가 예를 들어 옥사졸릴, 이미다졸릴 또는 티아졸릴인 경우, n, m, l 및 k는 0 또는 1 중 하나이고; A 및/또는 B 고리가 예를 들어 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 경우, n, m, l 및 k는 0이다.

[0313] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 R₆은 H이다. 일부 실시 양태에서, R₆은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R₆은 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R₆은 에틸이다. 일부 실시 양태에서, R₆은 C(O)R이고, 여기서 R은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, R₆은 S(O)₂R이고, 여기서 R은 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0314] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R₈은 CH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₈은 CH₂CH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₈은 CH₂CH₂CH₂이다. 일부 실시 양태에서, R₈은 CH₂CH₂CH₂CH₂이다. 다른 실시 양태에서, R₈은 CF₂이다. 다른 실시 양태에서, R₈은 CF₂CF₂이다.

- [0315] 다양한 실시 양태에서, p 는 1이다. 일부 실시 양태에서, p 는 2이다. 일부 실시 양태에서, p 는 3이다. 일부 실시 양태에서, p 는 4이다. 일부 실시 양태에서, p 는 5이다. 일부 실시 양태에서, p 는 1과 3 사이이다. 일부 실시 양태에서, p 는 1과 5 사이이다. 일부 실시 양태에서, p 는 1과 10 사이이다.
- [0316] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_9 는 $C\equiv C$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_9 는 $C\equiv C-C\equiv C$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_9 는 $CH=CH$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_9 는 $CH=CH-CH=CH$ 이다.
- [0317] 일부 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 q 는 2이다. 일부 실시 양태에서, q 는 4이다. 일부 실시 양태에서, q 는 6이다. 일부 실시 양태에서, q 는 8이다. 일부 실시 양태에서, q 는 2 내지 6이다.
- [0318] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_{10} 은 H이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 에틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 이소프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 이소부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 t-부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 이소펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 네오펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 벤질이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 $C(O)R$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_{10} 은 $S(O)_2R$ 이다.
- [0319] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 R_{11} 은 H이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 메틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 에틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 이소프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 이소부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 t-부틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 사이클로프로필이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 이소펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 네오펜틸이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 벤질이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 $C(O)R$ 이다. 일부 실시 양태에서, R_{11} 은 $S(O)_2R$ 이다.
- [0320] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R 은 H이다. 다른 실시 양태에서, R 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 실시 양태에서, R 은 메틸이다. 다른 실시 양태에서, R 은 에틸이다. 다른 실시 양태에서, R 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시이다. 다른 실시 양태에서, R 은 페닐이다. 다른 실시 양태에서, R 은 아릴이다. 다른 실시 양태에서, R 은 톨루엔이다. 다른 실시 양태에서, R 은 헤테로아릴이다. 다른 실시 양태에서, 두 개의 같은 자리(gem) R 치환기는 함께 결합하여 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.
- [0321] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_1 은 O이다. 다른 실시 양태에서, Q_1 은 S이다. 다른 실시 양태에서, Q_1 은 N-OH이다. 다른 실시 양태에서, Q_1 은 CH_2 이다. 다른 실시 양태에서, Q_1 은 $C(R)_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, Q_1 은 N-OMe이다.
- [0322] 다양한 실시 양태에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_2 는 O이다. 다른 실시 양태에서, Q_2 는 S이다. 다른 실시 양태에서, Q_2 는 N-OH이다. 다른 실시 양태에서, Q_2 는 CH_2 이다. 다른 실시 양태에서, Q_2 는 $C(R)_2$ 이다. 다른 실시 양태에서, Q_2 는 N-OMe이다.
- [0323] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_1 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_1 은 N이다.
- [0324] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_2 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_2 는 N이다.
- [0325] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_3 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_3 은 N이다.
- [0326] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_4 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_4 는 N이다.
- [0327] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_5 는 C이다. 다른 실시 양태에서, X_5 는 N이다.

- [0328] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II 내지 III의 화합물의 X_6 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_6 은 N이다.
- [0329] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_7 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_7 은 N이다.
- [0330] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_8 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_8 은 N이다.
- [0331] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_9 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_9 은 N이다.
- [0332] 다양한 실시 양태에서, 화학식 II의 화합물의 X_{10} 은 C이다. 다른 실시 양태에서, X_{10} 은 N이다.
- [0333] 본원에 사용된 바와 같이, "단일 또는 융합된 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템"은 페닐, 나프틸, 피리디닐, (2-, 3-, 및 4-피리디닐), 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디하이드로인덴일, 인덴일, 테트라하이드로나프틸, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조디옥솔릴, 벤조[d][1,3]디옥솔, 테트라하이드로나프틸, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 인다졸릴, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 푸리닐, 벤즈옥사졸릴, 1,3-벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸, 쿠나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린, 1-(피리딘-1(2H)-일)에탄논, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조티오펜일, 벤즈옥사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c]티오펜일, 벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아지올릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-사이클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 피리도[2,3-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 이러한 임의의 고리일 수 있다.
- [0334] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 최대 약 30개의 탄소를 함유하는 임의의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기일 수 있다. 다양한 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_5 탄소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_6 탄소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_8 탄소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_{10} 탄소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_{12} 탄소이다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 C_1 - C_{20} 탄소이다. 일부 실시 양태에서, 분지형 알킬은 1 내지 5개 탄소의 알킬 측쇄에 의해 치환된 알킬이다. 다양한 실시 양태에서, 알킬기는 비치환될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 알킬 기는 할로젠, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO_2H , 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오, 티오알킬, C_1 - C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, CF_3 , 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, $-CH_2CN$, NH_2 , NH -알킬, N (알킬) $_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 이들의 임의의 조합으로 치환될 수 있다.
- [0335] 알킬기는 단독 치환기일 수 있거나 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미도, 알킬우레아 등에서도와 같이 더 큰 치환기의 성분일 수 있다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸 및 프로필이고, 따라서 할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 할로에틸, 디할로에틸, 트리할로에틸, 할로프로필, 디할로프로필, 트리할로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아릴메틸, 아릴에틸, 아릴프로필, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미도, 아세트아미도, 프로필아미도, 할로메틸아미도, 할로에틸아미도, 할로프로필아미도, 메틸-우레아, 에틸-우레아, 프로필-우레아, 2, 3, 또는 4- $CH_2-C_6H_4-C1$, $C(OH)(CH_3)(Ph)$ 등이다.
- [0336] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 용어 "알킬"에 대해 상기 정의된 바와 같이 최대 약 30개의 탄소 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 임의의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기일 수 있다. 따라서, 본원에 정의된

용어 알케닐은 또한 알카디엔, 알카트리엔, 알카테트라엔 등을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알케닐 기는 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한다. 일부 실시 양태에서, 알케닐 기는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 알케닐 기의 비제한적인 예는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 (즉, 1-부테닐, 트랜스-2-부테닐, 시스-2-부테닐, 및 이소부틸레닐), 펜텐 (즉, 1-펜테닐, 시스-2-펜테닐, 및 트랜스-2-펜테닐), 헥센 (예를 들어, 1-헥세닐, (E)-2-헥세닐, (Z)-2-헥세닐, (E)-3-헥세닐, (Z)-3-헥세닐, 2-메틸-1-펜텐 등)을 포함하고, 이는 모두 용어 "알킬"에 대해 상기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0337] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 용어 "알킬"에 대해 상기 정의된 바와 같은 최대 약 30개의 탄소 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 임의의 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐 기일 수 있다. 따라서, 본원에 정의된 용어 알킬닐은 또한 알카디인, 알카트리인, 알카테트라인 등을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 알킬닐 기는 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한다. 일부 실시 양태에서, 알킬닐 기는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고; 각각은 본 발명에 따른 별도 실시 양태를 나타낸다. 알킬닐 기의 비제한적인 예는 아세틸레닐, 프로피닐, 부티닐 (즉, 1-부티닐, 2-부티닐, 및 이소부틸리닐), 펜틴 (즉, 1-펜티닐, 2-펜테닐), 헥신 (예를 들어, 1-헥시닐, 2-헥세이닐(Hexeynyl), 3-헥시닐 등)을 포함하고, 이는 모두 "알킬"이라는 용어에 대해 상기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0338] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 다른 기에 직접 결합되고 치환되거나 비치환될 수 있는 임의의 방향족 고리를 지칭한다. 아릴기는 단독 치환기일 수 있거나, 아릴기는 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴아미도 등에서와 같이 더 큰 치환기의 성분일 수 있다. 예시적인 아릴기는 제한 없이 페닐, 톨릴, 자일릴, 푸라닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오펜-일, 피롤릴, 인돌릴, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐아미노, 페닐아미도, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸릴, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸릴 등을 포함한다. 치환은 F, Cl, Br, I, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알콕시, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, CN, NO₂, -CH₂CN, NH₂, NH-알킬, N(alkyl)₂, 하이드록실, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0339] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기로 치환된 에테르 기를 지칭한다. 알콕시는 선형 및 분지형 알콕시 기를 모두 지칭한다. 알콕시 기의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소-프로톡시, tert-부톡시이다.

[0340] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기로 치환된 아민 기를 지칭한다. 아미노알킬은 모노알킬아민, 디알킬아민 또는 트리알킬아민을 지칭한다. 아미노알킬 기의 비제한적인 예는 -N(Me)₂, -NHMe, -NH₃이다.

[0341] "할로알킬" 기는, 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어, F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은 플루오로알킬, 즉 적어도 하나의 불소 원자를 갖는 알킬 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 할로알킬 기의 비제한적인 예는 CF₃, CF₂CF₃, CF₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CH(CH₃)₂ 및 CF(CH₃)-CH(CH₃)₂이다.

[0342] "할로알케닐" 기는, 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어, F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 용어 "할로알케닐"은 플루오로알케닐, 즉, 적어도 하나의 불소 원자를 보유한 알케닐기 뿐만 아니라 적용 가능한 경우 각각의 이성질체 (즉, E, Z 및/또는 시스 및 트랜스)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 할로알케닐 기의 비제한적인 예는 CF₂CF₂, CF=CH-CH₃, CFCH₂, CHCF₂, CFCHCH₃, CHCHCF₃, 및 CF=C-(CH₃)₂ (해당되는 경우 E 및 Z 이성질체 둘 다)이다.

[0343] "할로페닐" 기는 일부 실시 양태에서 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어, F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된 페닐 치환기를 지칭한다. 한 실시 양태에서, 할로페닐은 4-클로로페닐이다.

[0344] "알콕시알킬" 기는, 일부 실시 양태에서, 상기 정의된 바와 같은 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, i-프로톡시, t-부톡시 등에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 알콕시알킬 기의 비제한적 예는 -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-

C(CH₃)₃이다.

[0345] "사이클로알킬" 또는 "카르보사이클릭" 기는 다양한 실시 양태에서, 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환, 단일 또는 융합일 수 있는, 고리 원자로서 탄소 원자를 포함하는 고리 구조를 지칭한다. 일부 실시 양태에서 사이클로알킬은 3 내지 10원 고리이다. 일부 실시 양태에서 사이클로알킬은 3 내지 12원 고리이다. 일부 실시 양태에서 사이클로알킬은 6원 고리이다. 일부 실시 양태에서 사이클로알킬은 5 내지 7원 고리이다. 일부 실시 양태에서 사이클로알킬은 3 내지 8원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 사이클로알킬 기는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO₂H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오, 티오알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, -CH₂CN, NH₂, NH-알킬, N(alkyl)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 이들의 임의의 조합에 의해 치환될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 사이클로알킬 고리는 다른 포화 또는 불포화 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 3 내지 8원 고리에 융합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 사이클로알킬 고리는 포화 고리이다. 일부 실시 양태에서, 사이클로알킬 고리는 불포화 고리이다. 사이클로알킬 기의 비제한적인 예는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로프로필, 사이클로프로페닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로부틸, 사이클로부테닐, 사이클옥틸, 사이클옥타니에닐 (COD), 사이클옥타엔 (COE) 등을 포함한다.

[0346] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭" 기는, 다양한 실시 양태에서, 고리의 일부로서 탄소 원자 외에 황, 산소, 질소 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 고리 구조를 지칭한다. "헤테로방향족 고리"는 다양한 실시 양태에서 고리의 일부로서 탄소 원자 외에 황, 산소, 질소 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방향족 고리 구조를 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 10원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 12원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 6원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 5 내지 7원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 8원 고리이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클기 또는 헤테로방향족 고리는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO₂H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오, 티오알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알콕시, CF₃, 페닐, 할로페닐, (벤질옥시)페닐, -CH₂CN, NH₂, NH-알킬, N(알킬)₂, -OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 이들의 임의의 조합에 의해 치환될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클 고리 또는 헤테로방향족 고리는 다른 포화 또는 불포화 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 3 내지 8원 고리에 융합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클릭 고리는 포화 고리를 형성한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클릭 고리는 불포화 고리이다. 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 비제한적인 예는 피리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 티오펜, 피롤, 벤조디옥솔, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔, 인돌, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸 및 1-메틸이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리미딘, 피라진, 옥사사이클로부탄 (1 또는 2-옥사사이클로부탄), 나프탈렌, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 티아졸, 벤즈이미다졸, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 이소퀴놀린, 1,3-디하이드로이소벤조푸란, 벤조푸란, 3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸, 또는 인돌을 포함한다.

[0347] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용되는 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 이성질체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 대사산물을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제약 생성물을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 호변이성질체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 수화물을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 N-옥사이드를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 역 아마이드 유사체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체 (중수소화 유사체를 포함하나 이에 제한되지 않음)를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 PROTAC (단백질 분해 표적화 키메라)를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 다형체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본

발명은 본 발명의 화합물의 결정을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하거나, 또는 일부 실시 양태에서 본 발명의 화합물의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용되는 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위 원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정을 제공한다. 또 다른 실시 양태에서, 본 발명의 화합물 378 내지 382는 PROTAC 화합물의 비제한적인 예이다. 또 다른 실시 양태에서, 본 발명의 화합물 378 내지 382는 이종이량체 분해 화합물이 되도록 설계된다.

[0348] 다양한 실시 양태에서, 용어 "이성질체"는 광학 이성질체 및 유사체, 구조적 이성질체 및 유사체, 형태 이성질체 및 유사체, 기하 또는 배열 이성질체 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 이성질체는 광학 이성질체이다.

[0349] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 다양한 광학 이성질체의 용도를 포함한다. 당업자는 본 발명의 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있고 단리될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 광학 활성 이성질체 ((R), (S), (R)(R), (R)(S), (S)(S), (S)(R), (R)(R)(R), (R)(R)(S), (R)(S)(R), (S)(R)(R), (R)(S)(S), (S)(R)(S), (S)(S)(R) 또는 (S)(S)(S) 이성질체를 포함하나 이에 제한되지 않는 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체); 라세미 혼합물, 또는 거울상 이성질체가 풍부한 혼합물로 존재할 수 있다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수도 있다. 본 발명은 그 형태가 본원에 기재된 다양한 병태의 치료에 유용한 특성을 갖는 임의의 라세미, 광학 활성, 다형성 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0350] 광학 활성 형태를 제조하는 방법 (예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리)은 공지되어 있다.

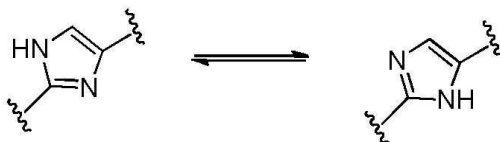
[0351] 본 발명의 화합물은 또한 실질적으로 등가량의 입체이성질체를 함유하는 라세미 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 상응하는 입체이성질체가 실질적으로 없는 (즉, 실질적으로 순수한) 입체이성질체를 수득하기 위해 공지된 절차를 사용하여 제조되거나 그렇지 않으면 단리될 수 있다. 실질적으로 순수하다는 것은, 입체이성질체가 적어도 약 95% 순수하고, 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 순수하고, 가장 바람직하게는 적어도 약 99% 순수하다는 것으로 의도된다.

[0352] 본 발명의 화합물은 또한 수화물의 형태일 수 있으며, 이는 화합물이 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함함을 의미한다.

[0353] 본원에 사용된 바와 같이, 일부 화학적 작용기 (예를 들어, 알킬 또는 아릴)가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 하나 이상의 치환이 가능한 것으로 본원에서 정의된다.

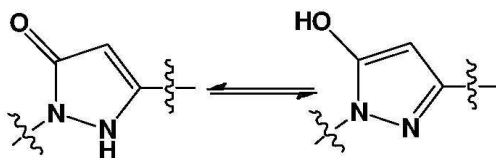
[0354] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 가능한 호변이성질체의 형태로 존재할 수 있고 특정 조건에 따라 호변이성질체의 일부 또는 전부를 개별적이고 별개의 실체로 분리하는 것이 가능할 수 있다. 모든 추가의 예닐 및 케토 호변이성질체 및/또는 이성질체를 비롯한 모든 가능한 호변이성질체가 이에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어 다음과 같은 호변이성질체가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다:

이미다졸 고리의 호변이성질체화



[0355]

[0356] 피라졸론 고리의 호변이성질체화:



[0357]

[0358] 본 발명은 본 발명의 화합물과 산 또는 염기의 반응에 의해 생성될 수 있는, 본 발명의 화합물의 "제약상 허용

되는 염"을 포함한다. 특정 화합물, 특히 산 또는 염기 기를 보유하는 화합물은 또한 염, 바람직하게는 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 염을 지칭한다. 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산과 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산, *N*-아세틸시스테인 등과 같은 유기산과 함께 형성될 수 있다. 다른 염은 당업자에게 공지되어 있고 본 발명에 따라 사용하기 위해 용이하게 조정될 수 있다.

[0359] 본 발명의 화합물의 적절한 제약상 허용되는 아민 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 다양한 실시 양태에서, 아민의 무기 염의 예는 중황산염, 보레이트, 브로마이드, 클로라이드, 헤미설페이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로라이드, 2-하이드록시에틸설포네이트 (하이드록시에탄설포네이트), 요오데이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 니트레이트, 퍼설페이트, 포스페이트, 설페이트, 설페메이트, 설페닐레이트, 설폰산 (알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 할로겐 치환된 알킬설포네이트, 할로겐 치환된 아릴설포네이트), 설포네이트 및 티오시아네이트이다.

[0360] 다양한 실시 양태에서, 아민의 유기 염의 예는 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로사이클릭, 카르복실산 및 설폰산 부류로부터 선택될 수 있으며, 그의 예는 아세테이트, 아르기닌, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 안트라닐레이트, 알제네이트, 알칸 카르복실레이트, 치환된 알칸 카르복실레이트, 알기네이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 중황산염, 부티레이트, 중탄산염, 바이타르트레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로헥실설페메이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 신나메이트, 디카르복실레이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 디하이드로클로라이드, 데카노에이트, 에난투에이트, 에탄설포네이트, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 플루오라이드, 갈락투로네이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글루코레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루셉테이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드록시말레에이트, 하이드록시카르복실산, 헥실레조르시네이트, 하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 하이드로플루오레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 메틸렌비스(베타-옥시나프토에이트), 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메탄 설포네이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설포네이트, 일칼륨 말레에이트, 무케이트, 모노카르복실레이트, 나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴에이트, 니트레이트, 나프실레이트, *N*-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 피크레이트, 페닐벤조에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 펙티네이트, 페닐프로피오네이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 폴리갈락투레이트, 피루베이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 스테아레이트, 설페닐레이트, 서브아세테이트, 타르트레이트, 테오필린아세테이트, *p*-톨루엔설포네이트 (토실레이트), 트리플루오로아세테이트, 테레프탈레이트, 탄네이트, 테오클레이트, 트리할로아세테이트, 트리에티오다이드, 트리카르복실레이트, 운데카노에이트 및 발레레이트로부터 선택될 수 있다.

[0361] 다양한 실시 양태에서, 카르복실산 또는 하이드록실의 무기 염의 예는 암모늄, 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘을 포함하는 알칼리 금속; 칼슘, 마그네슘, 알루미늄을 포함하는 알칼리 토금속; 아연, 바륨, 콜린, 4차 암모늄으로부터 선택될 수 있다.

[0362] 일부 실시 양태에서, 카르복실산 또는 하이드록실의 유기 염의 예는 아르기닌, 지방족 유기 아민, 지환족 유기 아민, 방향족 유기 아민, 벤자틴, *t*-부틸아민, 베네타민 (*N*-벤질페네틸아민), 디사이클로헥실아민, 디메틸아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 히드라바민, 이미다졸, 리신, 메틸아민, 메글라민, *N*-메틸-*D*-글루카민, *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 니코틴아미드, 유기 아민, 오르니틴, 피콜리, 피페라진, 프로카인, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트로메타민 및 우레아로부터 선택될 수 있다.

[0363] 다양한 실시 양태에서, 염은 진공 또는 동결 건조에 의해 제거되는, 염이 불용성인 용매 또는 매질에서, 또는 물과 같은 용매에서 생성물의 유리 염기 또는 유리 산 형태를 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응시키거나, 기존 염의 이온을 다른 이온 또는 적합한 이온 교환 수지로 교환하는 것과 같은 통상적인 수단에 의해 형성될 수 있다.

[0364] **제약 조성물**

[0365] 본 발명의 또 다른 측면은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 측면에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물에

관한 것이다. 제약 조성물은 본 발명의 상기 확인된 화합물 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염뿐만 아니라 제약상 허용되는 담체를 포함할 것이다. 용어 "제약상 허용되는 담체"는 임의의 적합한 보조제, 담체, 부형제 또는 안정화제를 지칭하고, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 고체 또는 액체 형태일 수 있다.

[0366] 전형적으로, 조성물은 약 0.01 내지 99%, 바람직하게는 약 20 내지 75%의 활성 화합물(들)을 보조제, 담체 및/또는 부형제와 함께 함유할 것이다. 개별적인 요구는 다양할 수 있지만, 각 성분의 유효량의 최적 범위의 결정은 당업계의 기술 내에 있다. 전형적인 투여량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 바람직한 투여량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 가장 바람직한 투여량은 약 1 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 본 발명의 화합물의 투여를 위한 치료 요법은 또한 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 즉, 바람직하게는 부작용을 최소화하면서 일상적인 최적화를 통해 투여 빈도 및 투여량의 크기를 설정할 수 있다.

[0367] 고체 단위 투여 형태는 통상적인 유형일 수 있다. 고체 형태는 본 발명의 화합물 및 담체, 예를 들어 율활제 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스 또는 옥수수 전분을 함유하는 통상의 젤라틴 유형과 같은 캡슐 등일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 이들 화합물은 락토스, 수크로스 또는 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 기계와 함께 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 및 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 율활제를 조합하여 표로 만들어진다(tabulate).

[0368] 정제, 캡슐 등은 또한 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 율활제; 및 수크로스, 락토스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질 이외에 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.

[0369] 다양한 기타 물질이 코팅으로 존재하거나 투여 단위의 물리적 형태를 변형하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 돌 다로 코팅될 수 있다. 시럽은 활성 성분 외에 감미료로 수크로스, 보존제로 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 포함할 수 있다.

[0370] 경구 치료 투여를 위해, 이들 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합될 수 있고 정제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 함유해야 한다. 물론, 이들 조성물 중 화합물의 백분율은 변할 수 있고 편리하게는 단위 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 적절한 투여량이 얻어질 정도이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물은 경구 투여 단위가 약 1 mg 내지 800 mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조된다.

[0371] 본 발명의 활성 화합물은 예를 들어 불활성 희석제, 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있거나, 경질 또는 연질 쉘 캡슐에 봉입될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있으며, 또는 식단의 음식과 함께 직접 혼합될 수 있다.

[0372] 주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에 형태는 무균 상태여야 하며 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동적이어야 한다. 제조 및 보관 조건에서 안정해야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0373] 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물은 또한 약제학적 보조제, 담체 또는 부형제와 함께 생리학적으로 허용되는 희석제 중의 이러한 물질의 용액 또는 현탁액에 의해 주사 가능한 투여량으로 투여될 수 있다. 이러한 보조제, 담체 및/또는 부형제는 계면활성제 및 기타 약제학적 및 생리학적으로 허용되는 성분의 첨가 여부에 관계없이 물 및 오일과 같은 멸균 액체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 미네랄 오일이다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사용 용액에 바람직한 액체 담체이다.

[0374] 이들 활성 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 예시적인 오일은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 미네랄 오일이다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사용 용액에 바람

직한 액체 담체이다. 일반적인 보관 및 사용 조건에서, 이러한 제제에는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제가 포함되어 있다.

[0375] 에어로졸로서 사용하기 위해, 용액 또는 현탁액의 본 발명의 화합물은 통상적인 보조제와 함께, 적합한 추진제, 예를 들어, 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 추진제와 함께 가압 에어로졸 용기에 포장될 수 있다. 본 발명의 물질은 또한 네블라이저(nebulizer) 또는 아토마이저(atomizer)와 같은 비-가압 형태로 투여될 수 있다.

[0376] 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 항암제와 조합하여 투여된다. 다양한 실시 양태에서, 항암제는 단일 클론 항체이다. 일부 실시 양태에서, 단일 클론 항체는 암의 진단, 모니터링 또는 치료에 사용된다. 다양한 실시 양태에서, 단일 클론 항체는 암세포 상의 특정 항원에 대해 반응한다. 다양한 실시 양태에서, 단일 클론 항체는 암세포 수용체 길항제로서 작용한다. 다양한 실시 양태에서, 단일 클론 항체는 환자의 면역 반응을 향상시킨다. 다양한 실시 양태에서, 단일 클론 항체는 세포 성장 인자에 대해 작용하여 암세포 성장을 차단한다. 다양한 실시 양태에서, 항암 단일 클론 항체는 항암 약물, 방사성 동위원소, 다른 생물학적 반응 조절제, 다른 독소, 또는 이들의 조합에 접합되거나 연결된다. 다양한 실시 양태에서, 항암 단일 클론 항체는 상기 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물에 접합되거나 연결된다.

[0377] 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 알츠하이머 질환 치료제와 조합하여 투여된다.

[0378] 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 항바이러스제와 조합하여 투여된다.

[0379] 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법, 분자 표적 요법, DNA 손상제, 저산소증 유도제, 또는 면역요법 중 적어도 하나와 조합하여 투여되며, 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0380] 본 발명의 또 다른 측면은 암 치료가 필요한 대상체를 선택하는 단계 및 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 그 대상체에게 암 치료에 효과적인 조건하에서 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0381] 본 발명의 화합물을 투여할 때, 이들은 전신적으로 투여될 수 있거나, 대안적으로, 암세포 또는 전암성 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여될 수 있다. 따라서, 투여는 화합물 또는 제약 조성물을 암세포 또는 전암성 세포에 전달하는데 효과적인 임의의 방식으로 달성될 수 있다. 예시적인 투여 방식은 화합물 또는 조성물을 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내 점적, 강내 또는 방광내 점적, 안내, 동맥내, 병변내 또는 코, 목, 기관지와 같은 점막 적용에 의해 투여하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0382] **생물학적 활성**

[0383] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시 양태를 비롯한 화합물 및 조성물을 제공한다. 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물의 사용은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 대상체에서 원하는 반응을 억제(inhibit), 억제(suppress), 향상 또는 자극하는데 유용할 것이다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 추가의 활성 성분을 추가로 포함할 수 있으며, 그의 활성은 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 적용에 유용하다.

[0384] 아세테이트는 저산소증에서 아세틸-CoA의 중요한 공급원이다. 아세테이트 대사의 억제는 종양 성장을 손상시킬 수 있다. 핵세포질 아세틸-CoA 합성 효소인 ACSS2는 탄소원으로 아세테이트를 포획하여 종양에 아세틸-CoA의 주요 공급원을 공급한다. 성장 또는 발달에서 총체적 결손을 나타내지 않음에도 불구하고 ACSS2가 결핍된 성체 마우스는 간세포 암종의 두 가지 모델에서 종양 부담의 상당한 감소를 나타낸다. ACSS2는 인간 종양의 많은 부분에서 발현되며, 그 활성은 지질과 히스톤 모두로의 세포 아세테이트 흡수의 대부분을 담당한다. 또한, ACSS2는 저산소증 및 저혈청에서 배양된 유방암 및 전립선암 세포의 성장 및 생존에 중요한 효소로서 바이러스되지 않은 기능적 게놈 스크린에서 확인되었다. 실제로 ACSS2의 높은 발현은 유방의 침윤성 관 암종, 삼중-음성 유방암, 교모세포종, 난소암, 췌장암 및 폐암에서 흔히 발견되며, 종종 ACSS2 발현이 낮은 종양과 비교할 때 더 높은 등급의 종양 및 낮은 생존율과 직접적으로 연관된다. 이러한 관찰은 ACSS2를 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성으로 규정할 수 있다.

[0385] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 암으로 고통받고 있는 대상체에게, 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암은 초기 암이다. 일부 실시 양

태에서, 암은 진행성 암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 침윤성 암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 전이성 암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 약물 내성 암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 하기에 제시된 목록으로부터 선택된다:

암, 방광 (요로상피암)
골수이형성증
암, 유방 (염증성)
암, 자궁경부
암, 자궁내막
암, 식도
암, 두경부 (편평세포암)
암, 신장 (신세포 암종)
암, 신장 (신세포 암종, 투명세포)
암, 간 (간세포 암종)
암, 폐 (비소세포)(NSCLC)
암, 전이성 (뇌로)
암, 비인두
암, 고형 종양
암, 위
암종, 부신피질
다형성 교모세포종
백혈병, 급성 골수성
백혈병, 만성 림프구성
림프종, 호지킨병 (고진)
림프종, 미만성 거대 B-세포

[0386]

림프종, 일차 중추 신경계
흑색종, 악성
흑색종, 포도막
수막종
다발성 골수종
암, 유방
암
암, 항문
암, 항문 (편평세포)
암, 담도
암, 방광, 근육 침윤성 요로상피암
암, 유방 전이성
암, 대장
암, 대장 전이성
암, 나팔관
암, 위식도 접합부
암, 위식도 접합부 (선암종)
암, 후두 (편평세포)
암, 폐 (비소세포) (NSCLC) (편평세포암)
암, 폐 (비소세포) (NSCLC) 전이성
암, 폐 (소세포) (SCLC)

[0387]

암, 폐 (소세포) (SCLC) (광범위)
암, 메르켈 세포
암, 입
암, 난소
암, 난소 (상피)
암, 췌장
암, 췌장 (선암)
암, 췌장 전이성
암, 음경
암, 음경 (편평세포암)
암, 복막
암, 전립선 (거세저항성)
암, 전립선 (거세저항성), 전이성
암, 직장
암, 피부 (기저세포암)
암, 피부 (편평세포암)
암, 소장 (선암)
암, 고환
암, 흉선
암, 갑상선, 역형성
담관암

[0388]

척색증
피부 T-세포 림프증
소화기-위장암
가족성 갈색세포종-부신경절종
신경교종
HTLV-1 관련 성인 T-세포 백혈병 림프증
혈액암
C 형 간염 (HCV)
감염, 유두종바이러스 호흡기
평활근육종, 자궁
백혈병, 급성 림프구성
백혈병, 만성 골수성
림프증, T-세포
림프증, 여포
림프증, 원발성 종격동 거대 B-세포
림프증, 고환, 미만성 거대 B-세포
흑색종
중피종, 악성
중피종, 흉막
균상 식육종

[0389]

신경내분비암
구강 상피 이형성증
육종
패혈증, 중증
세자리 증후군
무증상 골수종
연조직 육종
T-세포 림프종, 비강 자연 살해 (NK) 세포
T-세포 림프종, 말초

[0390]

[0391]

일부 실시 양태에서, 암은 간세포 암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암, 전립선암, 간암, 뇌암, 루이스 폐암종 (LLC), 결장 암종, 췌장암, 신세포 암종 및 유선 암종의 목록으로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨 림프종, 메르켈 세포 피부암 (메르켈 세포 암종), 식도암; 위식도 접합부 암; 간암 (간세포 암종); 폐암, (소세포) (SCLC); 위암; 상부 요로암 (요로상피암); 다형성 교모세포종; 다발성 골수종; 항문암 (편평세포); 자궁경부암; 자궁내막암; 비인두암; 난소암; 전이성 췌장암; 고형암; 부신피질암; HTLV-1 관련 성인 T-세포 백혈병 림프종; 자궁 평활근 육종; 급성 골수성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병; 미만성 거대 B-세포 림프종; 여포성 림프종; 포도막 흑색종; 수막종; 흉막 중피종; 골수이형성증; 연조직 육종; 유방암; 결장 암종; 피부 T 세포 림프종; 및 말초 T-세포 림프종의 목록에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, 암은 교모세포종, 흑색종, 림프종, 유방암, 난소암, 신경교종, 소화기 계통암, 중추신경계암, 간세포암, 혈액암, 결장암 또는 이들의 임의의 조합의 목록으로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0392]

글루코스-비의존적 아세테이트 대사가 흑색종 세포 생존 및 종양 성장을 촉진하는 것으로 나타났다. 글루코스-결핍 흑색종 세포는 ATP 수준, 세포 생존력 및 증식을 유지하기 위해 아세테이트에 크게 의존한다. 반대로 ACSS1 또는 ACSS2의 고갈은 마우스에서 흑색종 종양 성장을 감소시켰다. 종합적으로, 이 데이터는 흑색종의 책임으로서 아세테이트 대사를 입증한다.

[0393]

따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 흑색종으로 고통받고 있는 대상체에게, 흑색종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 흑색종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 초기 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 진행성 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 침윤성 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 약물 내성 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0394]

아세테이트의 아세틸-CoA로의 전환을 촉매하는 아세틸-CoA 합성효소는 이제 간세포 암종, 교모세포종, 유방암 및 전립선암의 성장에 연루되어 있다.

[0395]

간세포 암종 (HCC)은 치명적인 형태의 간암이며, 현재 전 세계적으로 암 관련 사망의 두 번째 주요 원인이다 (European Association For the Study Of The Liver; European Organization For Research And Treatment Of Cancer, 2012). 많은 이용 가능한 치료 전략에도 불구하고 HCC 환자의 생존율은 낮다. 증가하는 유병률을 고려할 때 HCC에 대해 보다 표적화되고 효과적인 치료 전략이 매우 바람직하다.

[0396]

다양한 실시 양태에서, 본 발명은 간세포 암종 (HCC)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에서, 본 발명의 화합물을 간세포 암종 (HCC)으로 고통받고 있는 대상

체에 투여하는 단계를 포함하는, 간세포 암종 (HCC)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 간세포 암종 (HCC)은 초기 간세포 암종 (HCC)이다. 일부 실시 양태에서, 간세포 암종 (HCC)은 진행성 간세포 암종 (HCC)이다. 일부 실시 양태에서, 간세포 암종 (HCC)은 침윤성 간세포 암종 (HCC)이다. 일부 실시 양태에서, 간세포 암종 (HCC)은 전이성 간세포 암종 (HCC)이다. 일부 실시 양태에서, 간세포 암종 (HCC)은 약물 내성 간세포 암종 (HCC)이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

- [0397] ACSS2 매개 아세테이트 대사는 교모세포종 및 유방암에서 지질 합성 및 공격적인 성장에 기여한다.
- [0398] 핵 ACSS2는 아세틸화에 의해 HIF-2알파를 활성화하여 특정 신장 세포 암종 및 교모세포종과 같은 HIF2알파 유도 암의 성장 및 전이를 촉진하는 것으로 나타났다 (Chen, R. 등. Coordinate regulation of stress signaling and epigenetic events by Acss2 and HIF-2 in cancer cells, Plos One,12 (12) 1-31, 2017).
- [0399] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 교모세포종으로 고통받고 있는 대상체에게, 교모세포종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 교모세포종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 교모세포종은 초기 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 교모세포종은 진행성 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 교모세포종은 침윤성 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 교모세포종은 전이성 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 교모세포종은 약물 내성 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0400] 따라서, 그리고 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 신세포 암종으로 고통받고 있는 대상체에게, 신세포 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는 신세포 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 신세포 암종은 초기 신세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 신세포 암종은 진행성 신세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 신세포 암종은 침윤성 신세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 신세포 암종은 전이성 신세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 신세포 암종은 약물 내성 신세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0401] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 유방암으로 고통받고 있는 대상체에게, 유방암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 유방암은 초기 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 유방암은 진행성 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 유방암은 침윤성 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 유방암은 약물 내성 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0402] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 전립선암으로 고통받고 있는 대상체에게, 전립선암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 전립선암은 초기 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 전립선암은 진행성 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 전립선암은 침윤성 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 전립선암은 전이성 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 전립선암은 약물 내성 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0403] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 간암으로 고통받고 있는 대상체에게, 간암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 간암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 간암은 초기 간암이다. 일부 실시 양태에서, 간암은 진행성 간암이다. 일부 실시 양태에서, 간암은 침윤성 간암이다. 일부 실시 양태에서, 간암은 전이성 간암이다. 일부 실시 양태에서,

간암은 약물 내성 간암이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0404] 핵 ACSS2는 또한 리소좀 생합성, 자가포식을 촉진하고 히스톤 H3 아세틸화에 영향을 미침으로써 뇌종양형성을 촉진하는 것으로 나타났다 (Li, X 등.: Nucleus-Translocated ACSS2 Promotes Gene Transcription for Lysosomal Biogenesis and Autophagy, *Molecular Cell* 66, 1-14, 2017).

[0405] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 뇌암으로 고통받고 있는 대상체에게, 뇌암을 치료, 억제 (suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 뇌암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 뇌암은 초기 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 뇌암은 진행성 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 뇌암은 침윤성 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 뇌암은 전이성 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 뇌암은 약물 내성 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0406] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 췌장암으로 고통받고 있는 대상체에게, 췌장암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 췌장암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 췌장암은 초기 췌장암이다. 일부 실시 양태에서, 췌장암은 진행성 췌장암이다. 일부 실시 양태에서, 췌장암은 침윤성 췌장암이다. 일부 실시 양태에서, 췌장암은 전이성 췌장암이다. 일부 실시 양태에서, 췌장암은 약물 내성 췌장암이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0407] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 루이스 폐 암종 (LLC)으로 고통받고 있는 대상체에게, 루이스 폐 암종 (LLC)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 루이스 폐 암종 (LLC)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 루이스 폐 암종 (LLC)은 초기 루이스 폐 암종 (LLC)이다. 일부 실시 양태에서, 루이스 폐 암종 (LLC)은 진행성 루이스 폐 암종 (LLC)이다. 일부 실시 양태에서, 루이스 폐 암종 (LLC)은 침윤성 루이스 폐 암종 (LLC)이다. 일부 실시 양태에서, 루이스 폐 암종 (LLC)은 전이성 루이스 폐 암종 (LLC)이다. 일부 실시 양태에서, 루이스 폐 암종 (LLC)은 약물 내성 루이스 폐 암종 (LLC)이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0408] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 결장 암종으로 고통받고 있는 대상체에게, 결장 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 결장 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 결장 암종은 초기 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 결장 암종은 진행성 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 결장 암종은 침윤성 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 결장 암종은 전이성 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 결장 암종은 약물 내성 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 '프로그램 세포 사멸 수용체 1' (PD-1) 조절제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0409] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 유선 암종으로 고통받고 있는 대상체에게, 유선 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 유선 암종을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 유선 암종은 초기 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 유선 암종은 진행성 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 유선 암종은 침윤성 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 유선 암종은 전이성 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 유선 암종은 약물 내성 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0410] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 증식성 장애 (예를 들어, 암)를 앓고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 투여하

는 단계를 포함하는, 대상체에서 상기 종양 성장을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 종양 성장은 암세포에 의한 증가된 아세테이트 흡수에 의해 향상된다. 일부 실시 양태에서, 아세테이트 흡수의 증가는 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 실시 양태에서, 암세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된 지질 합성 (예를 들어, 지방산)의 억제로 인해 억제된다. 일부 실시 양태에서, 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된 기능 및 히스톤 아세틸화의 조절의 억제로 인해 억제된다. 일부 실시 양태에서, 합성은 저산소증 (저산소 스트레스) 하에 억제된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0411] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/하거나 세포에서 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 본 발명의 화합물을 상기 세포에서 지질 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하고/하거나 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하기에 효과적인 조건 하에 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 다양한 실시 양태에서, 방법은 시험관내에서 수행된다. 다양한 실시 양태에서, 방법은 생체내에서 수행된다. 다양한 실시 양태에서, 지질 합성은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 실시 양태에서, 히스톤 아세틸화 및 기능을 조절하는 것은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 실시 양태에서, 세포는 암세포이다. 다양한 실시 양태에서, 지질은 지방산이다. 다양한 실시 양태에서, 아세틸-CoA로의 아세테이트 대사는 저산소증 (즉, 저산소 스트레스) 하에 수행된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0412] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게, 상기 대상체의 간에서 지방산 축적을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 데 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 간에서의 지방산 축적을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시 양태에서, 지방산 축적은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 실시 양태에서, 대상체는 지방간 병태를 앓고 있다. 다양한 실시 양태에서, 간에서 아세틸-CoA로의 아세테이트 대사는 저산소증 (즉, 저산소 스트레스) 하에 수행된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0413] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 ACSS2 효소를 ACSS2에 결합하기에 효과적인 양으로, ACSS2 효소를 본 발명의 ACSS2 억제제 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 ACSS2 억제제 화합물을 ACSS2 효소에 결합시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 방법은 시험관내에서 수행된다. 또 다른 실시 양태에서, 방법은 생체내에서 수행된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0414] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 세포와, 상기 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 상기 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제한다. 일부 실시 양태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시 양태에서, 방법은 시험관내에서 수행된다. 또 다른 실시 양태에서, 방법은 생체내에서 수행된다. 일부 실시 양태에서, 합성은 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0415] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 암세포와, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하기에 효과적인 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 암세포에서 아세테이트 대사를 억제(suppress), 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 아세테이트 대사는 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0416] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용가능한 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예

를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 루이스 폐 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 췌장암이다.

[0417] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용되는 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 암으로 고통받고 있는 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 루이스 폐 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 췌장암이다.

[0418] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용되는 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 루이스 폐 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 췌장암이다.

[0419] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 제약상 허용되는 염, 제약 생성물, 호변이성질체, 수화물, N-옥사이드, 역 아마이드 유사체, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 암으로 고통받고 있는 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간세포 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 교모세포종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 뇌암이다. 일부 실시 양태에서, 암은 루이스 폐 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 결장 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 유선 암종이다. 일부 실시 양태에서, 암은 췌장암이다.

[0420] 본 발명의 화합물은 암, 전이성 암, 진행성 암, 약물 내성 암 및 다양한 형태의 암의 치료, 중증도 감소, 위험 감소 또는 억제에 유용하다. 바람직한 실시 양태에서 암은 간세포 암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암, 전립선암, 간암, 뇌암, 췌장암, 루이스 폐 암종 (LLC), 결장 암종, 신세포 암종, 및/또는 유선 암종이고; 각각은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다. 그들의 작용 방식이라고 여겨지는 것에 기초하여, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여할 때 다른 형태의 암도 마찬가지로 치료가능하거나 예방가능할 것으로 여겨진다. 본 발명의 바람직한 화합물은 암세포를 선택적으로 파괴하여 암세포는 제거하지만 바람직하게는 정상 세포는 제거하지 않는다. 현저하게는, 암세포가 본 발명의 화합물의 훨씬 더 낮은 농도에서 파괴되기 쉽기 때문에 정상 세포에 대한 해가 최소화된다.

[0421] 다양한 실시 양태에서, 본 발명에 따른 ACSS2 억제제로 치료할 수 있는 다른 유형의 암은 부신피질 암종, 항문암, 방광암, 뇌종양, 뇌간 종양, 유방암, 신경교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 뇌실막종, 수모세포종, 천막상 원시 신경외배엽, 송과체 종양, 시상하부 신경아교종, 카르시노이드 종양, 암종, 자궁경부암, 결장암, 중추신경계 (CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간외 담관암, 유잉의 종양군 (Pnet), 두개의 생식세포종양, 안암, 안내흑색종, 담낭암, 위암, 생식세포종양, 생식선외, 임신성 용모성 종양, 두경부암, 인두암, 섬세포암, 후두암, 백혈병, 급성림프모구성, 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비-소세포폐암, 소세포, 림프종, AIDS 관련 림프종, 중추신경계 (원발성), 림프종, 피부 T-세포, 림프종, 호지킨병, 비호지킨병, 악성 중피종, 흑색종, 메르

켈 세포 암종, 전이성 편평상피암, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비인두암, 신경모세포종, 구인두암, 골육종, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재성 종양, 췌장암, 외분비, 췌장암, 섬세포암, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 갈색세포종암, 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 피부 T-세포 림프종, 피부암, 카포시육종, 피부암, 흑색종, 소장암, 연조직육종, 연조직육종, 고환암, 흉선종, 악성, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 육종, 소아기의 특이한 암, 질암, 외음부암, 윌름스 종양, 간세포암, 혈액암 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서 암은 침윤성이다. 일부 실시 양태에서 암은 전이성 암이다. 일부 실시 양태에서 암은 진행성 암이다. 일부 실시 양태에서 암은 약물 내성 암이다.

[0422] 다양한 실시 양태에서 "전이성 암"은 원래 부위에서 신체의 다른 부위로 퍼진 (전이된) 암을 지칭한다. 거의 모든 암은 퍼질 가능성이 있다. 전이가 발생하는지 여부는 암의 유형, 종양 세포의 성숙도 (분화), 암이 존재하는 위치 및 기간, 기타 완전히 이해되지 않은 요인을 포함한 많은 종양 세포 요인의 복잡한 상호 작용에 따라 다르다. 전이는 종양에서 주변 조직으로의 국소 확장, 혈류를 통해 먼 부위로 또는 림프계를 통해 이웃 또는 먼 림프절로의 세 가지 방식으로 퍼진다. 각 종류의 암에는 일반적인 전파 경로가 있을 수 있다. 종양은 원발 부위에 따라 불린다 (예를 들어, 뇌로 퍼진 유방암은 뇌로 전이된 유방암이라고 함).

[0423] 다양한 실시 양태에서 "약물 내성 암"은 화학요법에 대한 내성을 획득하는 암세포를 지칭한다. 암세포는 약물 표적의 돌연변이 또는 과발현, 약물의 불활성화 또는 세포에서 약물 제거를 비롯한 다양한 메커니즘에 의해 화학요법에 대한 내성을 획득할 수 있다. 화학 요법에 대한 초기 반응 후 재발하는 종양은 여러 약물에 내성이 있을 수 있다 (다제 내성암). 약물 내성에 대한 기존의 관점에서 종양 집단의 하나 또는 여러 세포는 약물 내성을 부여하는 유전적 변화를 획득한다. 따라서, 약물 내성의 이유는 특히 다음과 같다: a) 화학 요법에 의해 사멸되지 않은 세포의 일부가 돌연변이 (변화)되어 약물에 내성이 된다. 일단 증식하면 화학요법에 민감한 세포보다 내성을 가진 세포가 더 많을 수 있다; b) 유전자 증폭. 암세포는 특정 유전자의 수백 개의 사본을 생성할 수 있다. 이 유전자는 항암제를 효과가 없게 만드는 단백질의 과잉 생산을 유발한다; c) 암세포는 p-당단백질이라고 하는 분자를 사용하여 들어가는 것만큼이나 빠르게 세포 밖으로 빠져나가도록 약물을 펌핑할 수 있다; d) 세포벽을 가로질러 약물을 운반하는 단백질이 작동을 멈추기 때문에 암세포가 약물 흡수를 중단할 수 있다; e) 암세포가 일부 항암제로 인한 DNA 과손을 복구하는 방법을 배울 수 있다; f) 암세포가 약물을 비활성화하는 메커니즘을 개발할 수 있다. 다제 내성의 주요 원인 중 하나는 P-당단백질 (P-gp)의 과발현이다. 이 단백질은 세포막 수송체의 ATP-결합 카세트 패밀리에 속하는 임상적으로 중요한 수송체 단백질이다. ATP의존성 메커니즘을 통해 항암제를 포함한 기질을 종양 세포 밖으로 펌핑할 수 있다; g) RAS 돌연변이가 활성화된 세포와 종양은 대부분의 항암제에 비교적 내성이 있다. 따라서, 화학요법에 사용되는 항암제에 대한 내성은 악성 질환의 치료 실패의 주요 원인이며, 이는 종양을 내성을 유발한다. 약물 내성은 암 화학 요법 실패의 주요 원인이다.

[0424] 다양한 실시 양태에서 "내성 암"은 상기 본원에 기재된 바와 같은 약물-내성 암을 지칭한다. 일부 실시 양태에서 "내성 암"은 화학요법, 방사선 요법 또는 생물학적 요법과 같은 임의의 치료에 대해 내성을 획득한 암세포를 지칭한다.

[0425] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 위험 감소 또는 억제(inhibit)시키는 것에 관한 것으로, 대상체는 이전에 화학 요법, 방사선 요법 또는 생물학적 요법으로 치료받은 적이 있다.

[0426] 다양한 실시 양태에서 "화학요법"은 암세포를 직접 죽이는 약물과 같은 암에 대한 화학적 치료를 지칭한다. 이러한 약물을 "항암" 약물 또는 "항신생물제"라고 한다. 오늘날의 치료법은 암을 치료하기 위해 100가지 이상의 약물을 사용한다. 특정 암을 치료한다. 화학 요법은 치료가 불가능할 때 종양 성장을 조절하는 데 사용되고; 수술이나 방사선 요법 전에 종양을 축소하기 위해 사용되고; (통증과 같은) 증상을 완화하기 위해 사용되고; 알려진 종양이 수술로 제거된 후 존재할 수 있는 미세한 암세포를 파괴 (보조 요법이라고 함)하기 위해 사용된다. 암 재발의 가능성을 막기 위해 보조 요법이 제공된다.

[0427] 다양한 실시 양태에서, "방사선 요법(radiotherapy)" (본원에서 "방사선 요법(radiation therapy)"으로도 지칭됨)은 질병을 치료하기 위한 고에너지 x-선 및 유사한 광선 (예를 들어, 전자)을 지칭한다. 암에 걸린 많은 사람들은 치료의 일부로 방사선 요법을 받는다. 이것은 엑스레이를 사용하는 체외에서 외부 방사선 요법으로 또는 체내에서 내부 방사선 요법으로 제공될 수 있다. 방사선 요법은 치료 부위의 암세포를 파괴함으로써 작동한다. 정상 세포도 방사선 요법에 의해 손상될 수 있지만 이들은 일반적으로 스스로 복구할 수 있다. 방사선 요

법 치료는 일부 암을 치료할 수 있으며 수술 후 암이 재발할 가능성도 줄일 수 있다. 암 증상을 줄이는 데 사용할 수 있다.

- [0428] 다양한 실시 양태에서 "생물학적 요법"은 암세포를 파괴하기 위해 신체에서 자연적으로 발생하는 물질을 지칭한다. 단일 클론 항체, 암 성장 억제제, 백신 및 유전자 요법을 포함한 여러 유형의 치료가 있다. 생물학적 요법은 면역 요법으로도 알려져 있다.
- [0429] 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물이 암 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 위험 감소 또는 억제(inhibit)하기 위해 투여될 때, 제약 조성물은 또한 다른 다양한 유형의 암 치료를 위해 현재 알려져 있거나 향후 개발되는 치료제 또는 치료 요법을 함유할 수 있거나 이들과 함께 투여될 수 있다. 다른 치료제 또는 치료 요법의 예는 방사선 요법, 면역요법, 화학요법, 외과적 개입, 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0430] 이러한 종류의 대사 가소성-다양한 영양 공급원을 이용하고 생존하는 능력-은 단일 요법으로서 현재의 많은 암 대사 약물에 대한 내성을 부여한다. 흥미롭게도 ACS2는 많은 암 조직에서 고도로 발현되며 저산소증에 의한 상향 조절과 낮은 영양소 가용성은 이것이 종양 미세 환경 내의 전형적인 스트레스에 대처하는 데 중요한 효소, 따라서 잠재적인 아킬레스건임을 나타낸다. 더욱이, 종양의 고도로 스트레스를 받는 영역은 세포자멸사 저항성을 선택하고 공격적인 행동, 치료 저항성 및 재발을 촉진하는 것으로 나타났다. 이러한 방식으로 ACS2 억제제와 종양의 잘 산소화된 영역을 구체적으로 표적으로 하는 요법 (예를 들어, 방사선 요법)의 조합은 효과적인 요법으로 입증될 수 있다.
- [0431] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 항암 요법과 조합하여 투여된다. 이러한 요법의 예는 화학 요법, 면역요법, 방사선 요법, 생물학적 요법, 외과적 개입 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 종양의 잘 산소화된 영역을 특이적으로 표적화하는 요법과 조합하여 투여된다. 일부 실시 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 방사선 요법과 조합하여 투여된다.
- [0432] 다양한 실시 양태에서, 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 투여함으로써 항암제와 조합하여 투여된다.
- [0433] 다양한 실시 양태에서, 본 발명의 암 치료용 조성물은 기존의 화학요법 약물과 함께 사용되거나 이들과의 혼합물로 만들어질 수 있다. 이러한 화학요법 약물에는 예를 들어, 알킬화제, 니트로소우레아제, 항대사물질, 항종양 항생제, 식물 유래 알칼로이드, 토포이소머라제 억제제, 호르몬 요법 약물, 호르몬 길항제, 아로마타제 억제제, P-당단백질 억제제, 백금 복합체 유도제, 기타 면역치료제, 및 기타 항암제가 있다. 또한, 암 치료 보조제인 저백혈구증가증 (호중구) 치료제, 혈소판 감소제, 항구토제, 환자의 QOL 회복을 위한 암 통증 치료제와 함께 사용하거나 이들과의 혼합물로 만들어질 수 있다.
- [0434] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제공하는 단계, 및 접촉된 암세포를 파괴하기에 효과적인 조건 하에 암세포를 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 암세포 파괴 방법에 관한 것이다. 암세포를 파괴하는 다양한 실시 양태에 따르면, 파괴될 세포는 생체내 또는 생체의외 (즉, 배양물)에 위치할 수 있다.
- [0435] 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨 림프종, 교모세포종, 신 세포 암종, 메르켈 세포 피부암 (메르켈 세포 암종), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨 림프종, 교모세포종, 메르켈 세포 피부암 (메르켈 세포 암종), 식도암; 위식도 접합부 암; 간암 (간세포 암종); 폐암, (소세포) (SCLC); 위암; 상부 요로암 (요로상피암); 다형성 교모세포종; 다발성 골수종; 항문암 (편평세포); 자궁경부암; 자궁내막암; 비인두암; 난소암; 전이성 췌장암; 고형암; 부신피질암종; HTLV-1 관련 성인 T-세포 백혈병 림프종; 자궁 평활근육종; 급성 골수성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병; 미만성 거대 B-세포 림프종; 여포성 림프종; 포도막 흑색종; 수막종; 흉막 중피종; 골수이형성증; 연조직 육종; 유방암; 결장암; 췌장암, 피부 T-세포 림프종; 말초 T-세포 림프종 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0436] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물을 제공하는 단계, 및 이후 암성 병태를 치료하거나 예방하는 데 효과적인 방식으로 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암성 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0437] 일 실시 양태에 따르면, 치료될 환자는 전암성 병태의 존재를 특징으로 하고, 화합물의 투여는 전암성 병태가 암성 병태로 발전하는 것을 예방하는데 효과적이다. 이것은 전암성 세포가 암성 상태로의 추가 발달 이전 또는

동시에 파괴됨으로써 발생할 수 있다.

- [0438] 다른 실시 양태에 따르면, 치료될 환자는 암성 병태의 존재를 특징으로 하고, 화합물의 투여는 암성 병태의 퇴행을 유발하거나 암성 병태의 성장을 억제하는 데, 즉, 성장을 완전히 멈추거나 성장 속도를 줄이는 데 효과적이다. 이것은 바람직하게는 환자 신체에서의 위치에 관계없이 암세포를 파괴함으로써 발생한다. 즉, 암세포가 원발성 종양 부위에 위치하는지, 암세포가 전이되어 환자 체내에 이차성 종양을 생성했는지 여부이다.
- [0439] ACSS2 유전자는 최근 인간 알코올 중독 및 에탄올 섭취와 관련이 있는 것으로 제안되었다. 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 알코올 중독으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 인간 알코올 중독을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit) 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0440] 비알코올성 지방간염 (NASH) 및 알코올성 지방간염 (ASH)은 발병(pathogenesis) 및 조직병리가 유사하지만 병인(etiology) 및 역학이 상이하다. NASH 및 ASH는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 알코올성 지방간 질환 (AFLD)의 진행된 단계이다. NAFLD는 만성 간 질환 (바이러스, 자가면역, 유전 등)의 다른 명백한 원인이 없고 알코올 섭취량은 $\leq 20\text{-}30$ g/일인, 간에 과도한 지방 축적 (지방증)이 특징이다. 반대로 AFLD는 지방증의 존재와 $>20\text{-}30$ g/일의 알코올 소비로 정의된다.
- [0441] 아세테이트로부터 대사적으로 이용가능한 아세틸-coA의 합성은 전염증성 유전자 히스톤의 증가된 아세틸화 및 결과적으로 에탄올-노출된 대식세포에서 염증 반응의 향상에 중요한 것으로 나타났다. 이 메커니즘은 급성 알코올성 간염에서 잠재적인 치료 표적이다.
- [0442] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0443] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0444] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비알코올성 지방간염 (NASH)으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0445] 아세테이트로부터 ACSS2-매개 아세틸-CoA 합성은 또한 인간 사이토메갈로바이러스 감염에 필요한 것으로 나타났다. 글루코스 탄소는 아세테이트로 전환될 수 있고 지질 합성을 위한 아세틸-CoA 합성 효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2)에 의해 세포질 아세틸-CoA를 만드는 데 사용될 수 있으며, 이는 HCMV 유도 지방 생성 및 바이러스 성장에 중요한 것으로 나타났다. 따라서 ACSS2 억제제는 항바이러스제로서 및 HCMV 감염 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0446] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 바이러스 감염은 HCMV

이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

- [0447] ACSS2가 결핍된 마우스는 식이-유도 비만 모델에서 감소된 체중 및 간 지방증을 나타내는 것으로 밝혀졌다 (Z. Huang 등., "ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism" *PNAS* 115, (40), E9499-E9506, 2018).
- [0448] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대사 장애를 앓고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 대사 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 대사 장애는 비만이다. 다른 실시 양태에서, 대사 장애는 체중 증가이다. 다른 실시 양태에서, 대사 장애는 간 지방증이다. 다른 실시 양태에서, 대사 장애는 지방간 질환이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0449] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비만으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 비만을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비만을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0450] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 체중 증가로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 체중 증가를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 체중 증가를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0451] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 간 지방증으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 간 지방증을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 간 지방증을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0452] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 지방간 질환으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 지방간 질환을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 지방간 질환을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.
- [0453] ACSS2는 또한 특정 조건 (저산소증, 고지방 등) 하에 핵에 들어가고 아세틸-CoA 및 크로토닐-CoA를 이용가능하게 함으로써 히스톤 아세틸화 및 크로토닐화에 영향을 미치고 이에 의해 유전자 발현을 조절하는 것으로 나타났다. 예를 들어, ACSS2 감소는 많은 뉴런 유전자의 발현에 영향을 미치는 뉴런에서 핵 아세틸-CoA 및 히스톤 아세틸화 수준을 낮추는 것으로 나타났다. 해마에서 그러한 redIt은 ACSS2의 uction이 기억 및 신경 가소성에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 (Mews P, 등., *Nature*, Vol 546, 381, 2017). 이러한 후성유전학적 변형은 불안, PTSD, 우울증 등과 같은 신경정신병적 질환에 연루되어 있다 (Graff, J 등. *Histone acetylation: molecular mnemonics on chromatin*. *Nat Rev. Neurosci.* 14, 97-111 (2013)). 따라서 ACSS2의 억제제는 이러한 조건에서 유용한 응용을 찾을 수 있다.
- [0454] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 신경정신병 질환 또는 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 신경정신병 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시

양태에서, 신경정신병 질환 또는 장애는 불안, 우울증, 정신분열증, 자폐증 및/또는 외상후 스트레스 장애로부터 선택되고; 각각은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0455] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 불안으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 불안을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 불안을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0456] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 우울증으로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 우울증을 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 우울증 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0457] 다양한 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 외상후 스트레스 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 외상후 스트레스 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 외상후 스트레스 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0458] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 염증성 병태로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 병태를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0459] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 자가면역 질환 또는 장애로 고통받고 있는 대상체에게, 상기 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)에 효과적인 조건 하에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료, 억제(suppress), 중증도 감소, 발병 위험 감소 또는 억제(inhibit)하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 ACSS2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이고; 각 화합물은 본 발명에 따른 별도의 실시 양태를 나타낸다.

[0460] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체 또는 환자는 인간 및 기타 영장류, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 래트, 마우스 및 기타 설치류를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 포유동물 환자를 지칭한다. 다양한 실시 양태에서, 대상은 남성이다. 일부 실시 양태에서, 대상은 여성이다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 남성 또는 여성을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0461] 본 발명의 화합물을 투여할 때, 이들은 전신 투여될 수 있거나, 대안적으로, 암세포 또는 전암성 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여될 수 있다. 따라서, 투여는 화합물 또는 제약 조성물을 암세포 또는 전암성 세포에 전달하는데 효과적인 임의의 방식으로 달성될 수 있다. 예시적인 투여 방식은 화합물 또는 조성물을 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내 점적, 강내 또는 방광내 점적, 안내, 동맥내, 병변내 또는 코, 목, 기관지와 같은 점막 적용에 의해 투여하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0462] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시 양태를 보다 완전하게 예시하기 위해 제시된다. 그러나 그것들은 본 발명의 넓은 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

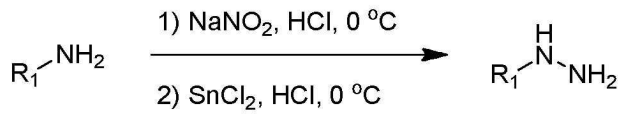
[0463] 실시예

[0464] 실시예 1

[0465] 본 발명의 화합물에 대한 합성 상세 (도 1 내지 3)

[0466] 실험적 절차:

[0467] 일반 절차 I: 히드라진 2의 합성



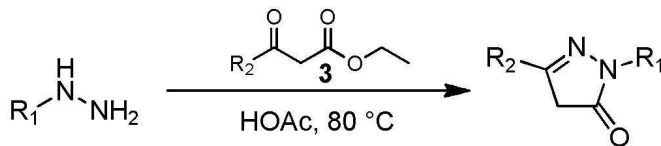
[0468]

1

2

[0469] 자기 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 아민 1 (1.0 eq), 물 및 염산 (12 M, 10 eq)을 첨가하였다. 그런 다음 물 중의 아질산나트륨 포화 용액 (1.2 eq)을 0°C에서 이전 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 내지 5°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 염산 (12 M, 15.0 eq) 중 염화주석(II) 이수화물 (2.2 eq)의 용액을 0 내지 5°C에서 적가하였다. 혼합물을 5°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 2를 하이드로클로라이드로서 수득하였다. 때때로 히드라진은 물에 용해되어 반응 용액을 중화한 후 수층에서 추출해야 하는 경우가 있었다.

[0470] 일반 절차 II: 피라졸 4의 일반 합성



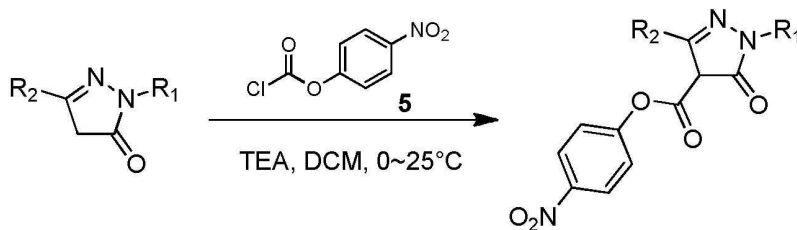
[0471]

2

4

[0472] 자기 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 화합물 3 (1.0 eq)을 첨가한 후 아세트산을 첨가하였다. 그 다음, 화합물 2 (1.0 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 3 내지 10시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 잔류물을 에틸아세테이트 또는 에탄올로 분쇄하여 화합물 4를 얻었다.

[0473] 일반 절차 III: 활성 에스테르 6의 일반 합성



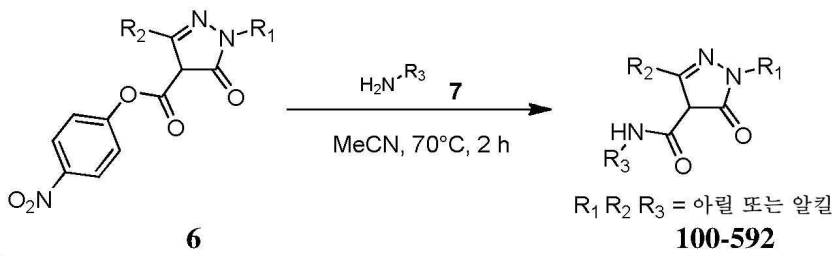
[0474]

4

6

[0475] 자기 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 화합물 4 (1.0 eq) 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (2.0 eq)을 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 화합물 5 (1.0 eq)를 첨가하고 용액을 질소 분위기 하에 25°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공에서 농축하여 화합물 6을 얻고, 이를 다음 단계에 곧바로 사용하였다.

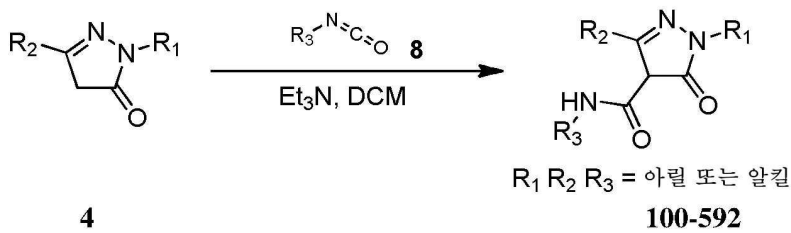
[0476] 일반 절차 IV: 최종 화합물 100 내지 592의 일반 합성 - (방법 1)



[0477]

[0478] 자기 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 아세토니트릴 중 화합물 6 (1.80 eq)을 첨가하였다. 이어서, 벤조트리아졸-1-올 (2.0 eq), 아민 7 (1.0 eq) 및 디이소프로필에틸아민 (3.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 표적 화합물을 얻었다.

[0479] 일반 절차 V: 최종 화합물 100 내지 592의 일반 합성 - (방법 2)



[0480]

[0481] 디클로로메탄 (1 내지 10 mL) 중 화합물 4 (1.0 eq)의 용액에 트리에틸아민 (2.0 eq)을 교반하면서 첨가하였다. 화합물 8 (1.00 eq)을 첨가하고 혼합물을 20°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 표적 화합물을 얻었다.

[0482] 달리 개시되지 않는 한, 화합물을 상기 개괄된 일반 반응식에 따라 합성하였다.

[0483] 본 발명의 화합물에 대한 합성 상세 및 분석 데이터

[0484] *N*-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드

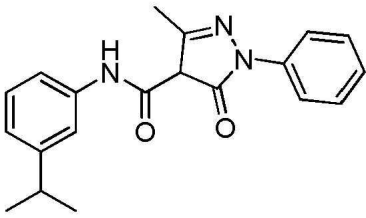


[0485]

[0486] DCM (5 mL) 중 *N*-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (45 mg, 139.17 μmol, 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 BBr₃ (348 mg, 1.39 mmol, 10.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30시간 동안 교반하였다. 이를 MeOH (50 mL)로 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Luna C18 150*25 5μ; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B: 22%-49%, 10분)로 정제했다. *N*-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (15 mg, 48.13 μmol, 34.59% 수율, 99.26% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[0487] *N*-(3-이소프로필페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0488] 화합물 ID: 100



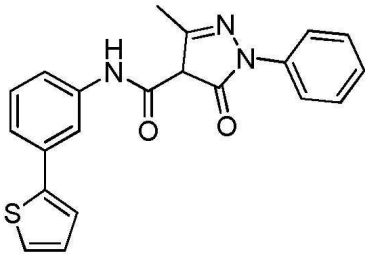
[0489]

[0490] LCMS: m/z 336.1 $[M+H]^+$;

[0491] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.68 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.56 - 7.41 (m, 4 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.95 - 2.80 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H).

[0492] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0493] 화합물 ID: 101



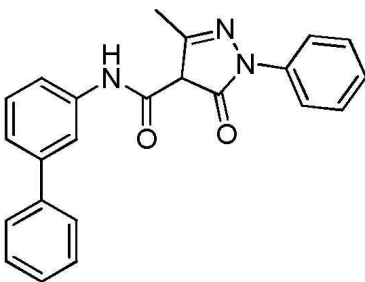
[0494]

[0495] LCMS: m/z 376.2 $[M+H]^+$;

[0496] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.58 - 7.45 (m, 5 H), 7.37 - 7.29 (m, 3 H), 7.14 (dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H).

[0497] *N*-([1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0498] 화합물 ID: 102



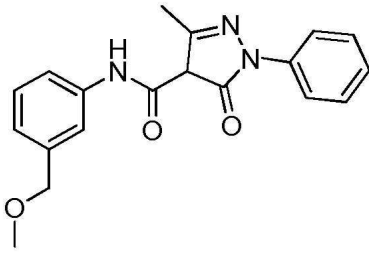
[0499]

[0500] LCMS: m/z 370.1 $[M+H]^+$;

[0501] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.84 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 4 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.28 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)

[0502] *N*-(3-(메톡시메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0503] 화합물 ID: 103



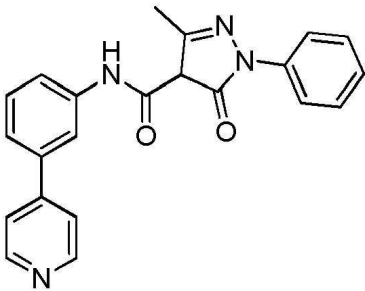
[0504]

[0505] LCMS: m/z 338.2[M+H]⁺;

[0506] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

[0507] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(4-메틸페닐)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0508] 화합물 ID: 104



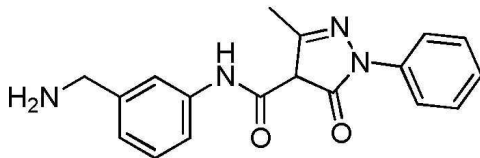
[0509]

[0510] LCMS: m/z 371.3 [M+H]⁺;

[0511] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1 H), 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 8.16 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.78 (m, 4 H), 7.77 - 7.65 (m, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 4 H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H).

[0512] *N*-(3-(4-피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0513] 화합물 ID: 223



[0514]

[0515] LCMS: m/z 323.2 [M+H]⁺;

[0516] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1 H), 8.35 (br s, 2 H), 7.80 - 7.75 (m, 2 H), 7.75 - 7.69 (m, 2 H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 - 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H).

[0517] *N*-(4-(*N,N*-디메틸아세트아미드)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0518] 화합물 ID: 105



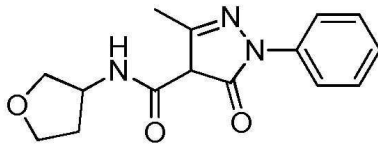
[0519]

[0520] LCMS: m/z 401.2 $[M+H]^+$;

[0521] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 1 H), 2.68 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H).

[0522] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0523] 화합물 ID: 106



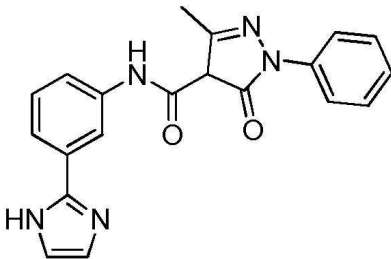
[0524]

[0525] LCMS: m/z 288.1 $[M+H]^+$;

[0526] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (br s, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 2 H), 3.76 - 3.69 (m, 1 H), 3.49 (dd, $J = 3.6, 8.8$ Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.23 - 2.13 (m, 1 H), 1.78 - 1.68 (m, 1 H)

[0527] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0528] 화합물 ID: 107



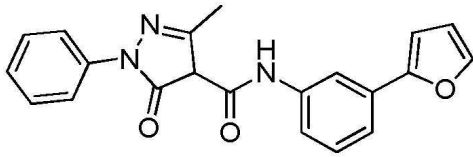
[0529]

[0530] LCMS: m/z 360.1 $[M+H]^+$;

[0531] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (s, 1 H), 7.83 - 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 3 H), 7.57 - 7.49 (m, 4 H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H)

[0532] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0533] 화합물 ID: 108



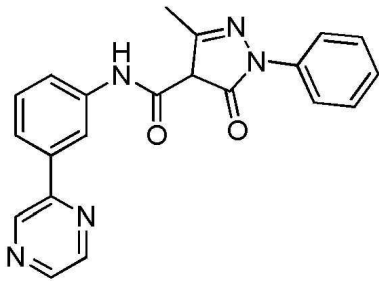
[0534]

[0535] LCMS: m/z 360.2 [M+H]⁺;

[0536] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1 H), 8.10 - 7.96 (m, 1 H), 7.86 - 7.67 (m, 3 H), 7.61 - 7.43 (m, 3 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H)

[0537] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0538] 화합물 ID: 109



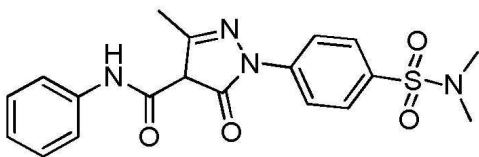
[0539]

[0540] LCMS: m/z 372.1 [M+H]⁺;

[0541] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1 H), 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.74 - 8.73 (m, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.77 - 7.73 (m, 3 H), 7.56 - 7.47 (m, 3 H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3 H).

[0542] 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0543] 화합물 ID: 110



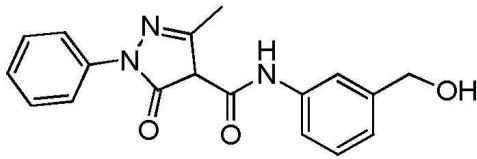
[0544]

[0545] LCMS: m/z 401.2 [M+H]⁺;

[0546] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.00 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.58 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H).

[0547] *N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0548] 화합물 ID: 111

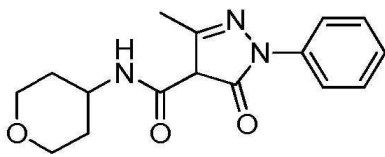


[0549]

[0550] LCMS: m/z 324.1 $[M+H]^+$;

[0551] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.69 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.52 - 7.50 (m, 3 H), 7.34 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H).

[0552] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드



[0553]

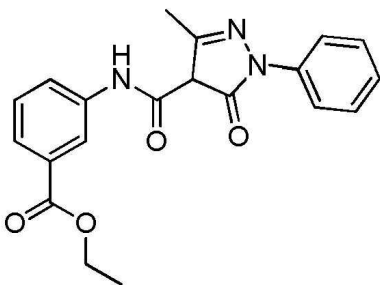
[0554] 화합물 ID: 112

[0555] LCMS: m/z 302.2 $[M+H]^+$;

[0556] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.47 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 3.96 - 3.92 (m, 1 H), 3.83 - 3.80 (m, 2 H), 3.41 (t, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 1.45 - 1.37 (m, 2 H).

[0557] 에틸 3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)벤조에이트

[0558] 화합물 ID: 113



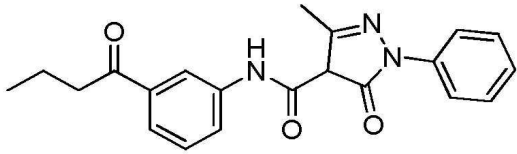
[0559]

[0560] LCMS: m/z 366.2 $[M+H]^+$;

[0561] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.94 (s, 1 H), 8.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.81 - 7.76 (m, 3 H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 3 H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

[0562] *N*-(3-부틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0563] 화합물 ID: 114



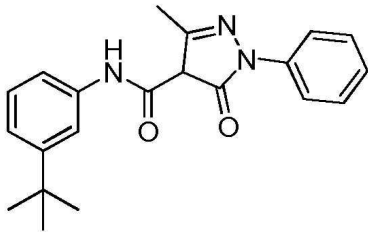
[0564]

[0565] LCMS: m/z 364.1 [M+H]⁺;

[0566] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1 H), 8.25 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 3 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 3 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 2.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3 H), 1.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H).

[0567] *N*-(3-(tert-부틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0568] 화합물 ID: 115



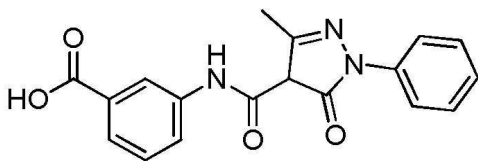
[0569]

[0570] LCMS: m/z 350.3 [M+H]⁺;

[0571] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 - 7.45 (m, 3 H), 7.27 - 7.21 (m, 1 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.27 (s, 9 H).

[0572] 3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)벤조산

[0573] 화합물 ID: 116



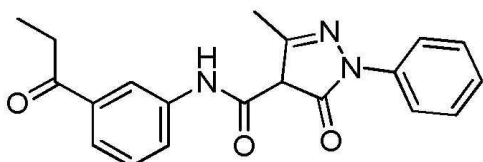
[0574]

[0575] LCMS: m/z 338.2 [M+H]⁺;

[0576] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.79 - 7.70 (m, 3 H), 7.64 - 7.59 (m, 1 H), 7.57 - 7.49 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 2.56 (s, 3 H).

[0577] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-프로피오닐페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0578] 화합물 ID: 117



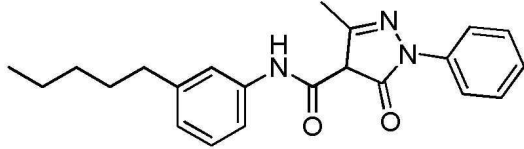
[0579]

[0580] LCMS: m/z 350.2 [M+H]⁺;

[0581] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.44 - 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[0582] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-펜틸페닐)-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0583] 화합물 ID: 118



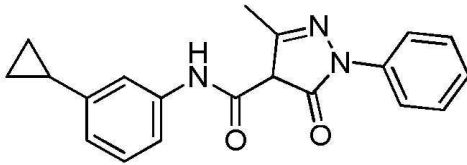
[0584]

[0585] LCMS: m/z 364.3 [M+H]⁺;

[0586] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.66 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.49 (m, 2 H), 7.45 - 7.43 (m, 1 H), 7.24 - 7.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.88 - 6.81 (*J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.57 - 2.52 (m, 5 H), 1.62 - 1.51 (m, 2 H), 1.35 - 1.23 (m, 4 H), 0.86 (s, 3 H)

[0587] *N*-(3-사이클로프로필페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0588] 화합물 ID: 119



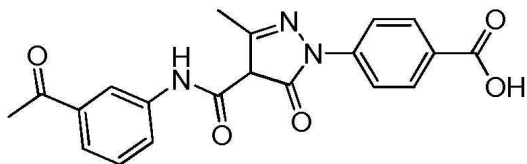
[0589]

[0590] LCMS: m/z 334.2 [M+H]⁺;

[0591] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.54 - 7.49 (m, 2 H), 7.36 - 7.32 (m, 3 H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.90 - 1.89 (m, 1 H), 0.95 - 0.92 (m, 2 H), 0.66 - 0.64 (m, 2 H).

[0592] 4-(4-((3-아세틸페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산

[0593] 화합물 ID: 120



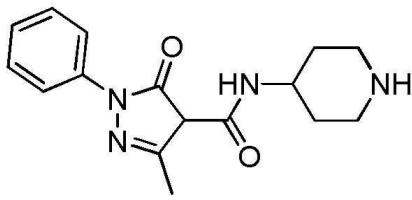
[0594]

[0595] LCMS: m/z 380.2 [M+H]⁺;

[0596] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.35 (s, 1 H), 8.09 - 8.01 (m, 4 H), 7.83 - 7.81 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.47 - 7.44 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H).

[0597] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(4-피페리딜)-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0598] 화합물 ID: 121



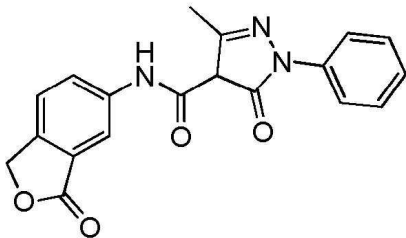
[0599]

[0600] LCMS: m/z 301.2 [M+H]⁺;

[0601] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ = 8.36 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 - 7.05 (m, 1 H), 4.24 - 3.98 (m, 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 3.18 - 3.07 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25 - 2.06 (m, 2 H), 1.87 - 1.64 (m, 2 H)

[0602] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0603] 화합물 ID: 122



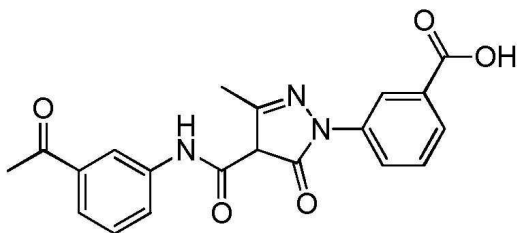
[0604]

[0605] LCMS: m/z 350.0 [M+H]⁺;

[0606] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 - 7.77 (m, 3 H), 7.75 - 7.69 (m, 1 H), 7.54 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

[0607] 3-(4-((3-아세틸페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산

[0608] 화합물 ID: 123



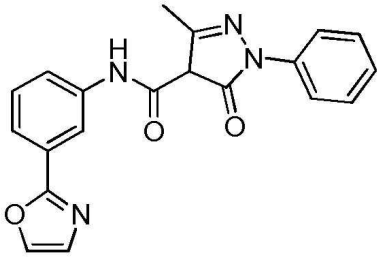
[0609]

[0610] LCMS: m/z 380.0 [M+H]⁺;

[0611] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.26 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 - 8.04 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.64 - 7.62 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)

[0612] 3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0613] 화합물 ID: 124



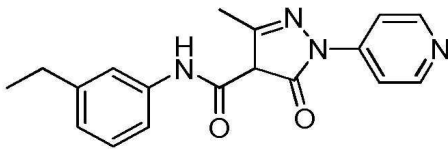
[0614]

[0615] LCMS: m/z 361.1 [M+H]⁺;

[0616] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 18.4 Hz, 2 H), 7.53 - 7.44 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H)

[0617] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0618] 화합물 ID: 125



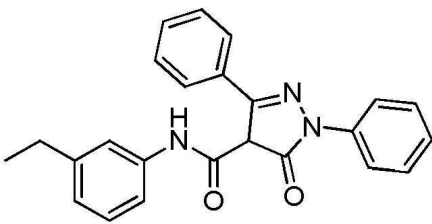
[0619]

[0620] LCMS: m/z 323.1 [M+H]⁺;

[0621] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.46 - 8.60 (m, 4 H), 7.47 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)

[0622] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1,3-디페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0623] 화합물 ID: 126



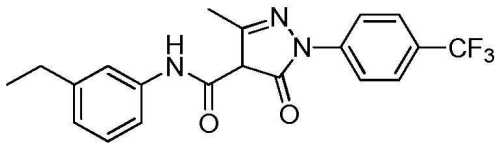
[0624]

[0625] LCMS: m/z 384.2 [M+H]⁺;

[0626] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 - 10.73 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.59 - 7.46 (m, 6 H), 7.44 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 1 H), 7.25 - 7.15 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0627] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0628] 화합물 ID: 127



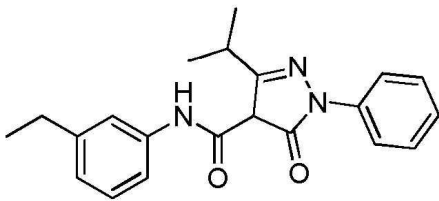
[0629]

[0630] LCMS: m/z 390.2 $[M+H]^+$;

[0631] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.83 (s, 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.39 - 7.29 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0632] *N*-(3-에틸페닐)-3-이소프로필-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0633] 화합물 ID: 128



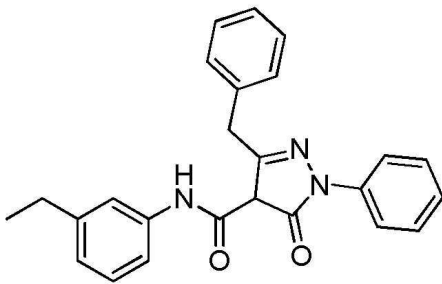
[0634]

[0635] LCMS: m/z 350.3 $[M+H]^+$;

[0636] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 2 H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0637] 3-벤질-*N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0638] 화합물 ID: 129



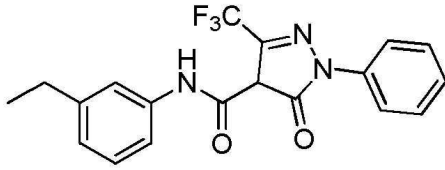
[0639]

[0640] LCMS: m/z 398.3 $[M+H]^+$;

[0641] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.45 - 7.43 (m, 4 H), 7.43 - 7.41 (m, 3 H), 7.34 - 7.32 (m, 2 H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H).

[0642] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0643] 화합물 ID: 130



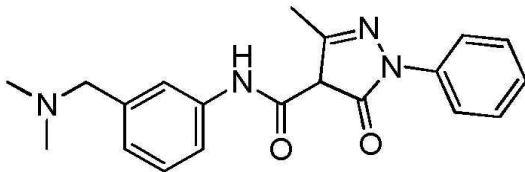
[0644]

[0645] LCMS: m/z 376.2 $[M+H]^+$;

[0646] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.03 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 - 7.40 (m, 3 H), 7.24 - 7.13 (m, 2 H), 6.81 - 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0647] *N*-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0648] 화합물 ID: 131



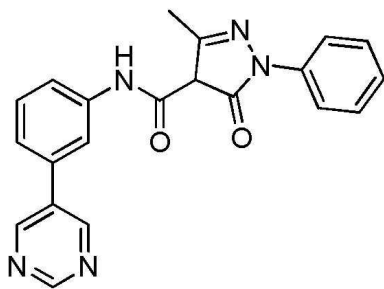
[0649]

[0650] LCMS: m/z 351.2 $[M+H]^+$;

[0651] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.80 - 7.77 (m, 3 H), 7.65 - 7.58 (m, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 3 H), 7.23 - 7.20 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 2.80 (s, 6 H), 2.45 (s, 3 H)

[0652] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피리미딘-5-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0653] 화합물 ID: 132



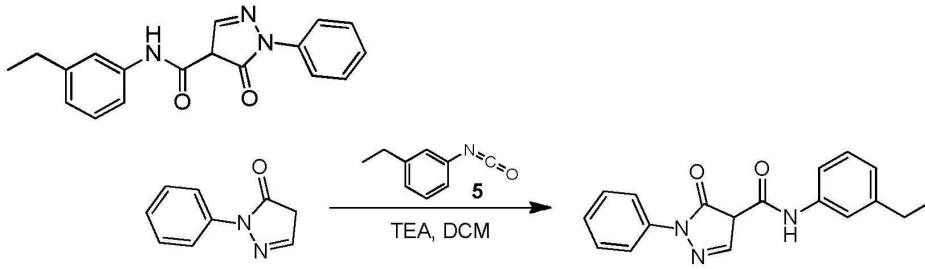
[0654]

[0655] LCMS: m/z 372.2 $[M+H]^+$;

[0656] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.83 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.12 (s, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.74 - 7.72 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.47 (m, 2 H), 7.47-7.34 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H).

[0657] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0658] 화합물 ID: 133



[0659]

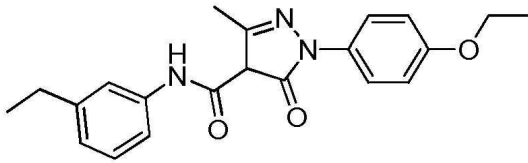
[0660] DCM (5 mL) 중 2-페닐-4H-피라졸-3-온 (200 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 TEA (501.77 mg, 4.96 mmol, 690.19 uL, 4.00 eq)를 첨가하고 이어서 1-에틸-3-이소시아네이토-벤젠 (0.4 M, 10 mL, 3.23 eq)을 첨가하였다. 용액을 1.5시간 동안 20°C로 가온시켰다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (5 mL)에 현탁시키고 침전물을 여과하였다. 여액을 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다.

[0661] LCMS: m/z 308.0 [M+H]⁺;

[0662] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 - 7.47 (m, 4 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)

[0663] 1-(4-에톡시페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0664] 화합물 ID: 134



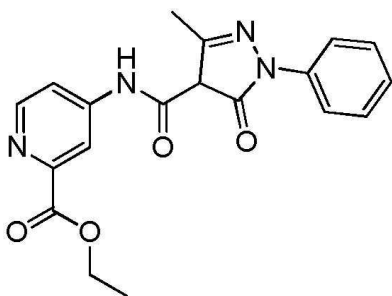
[0665]

[0666] LCMS: m/z 285.1 [M-80];

[0667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.97 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0668] 에틸 4-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)피콜리네이트

[0669] 화합물 ID: 135



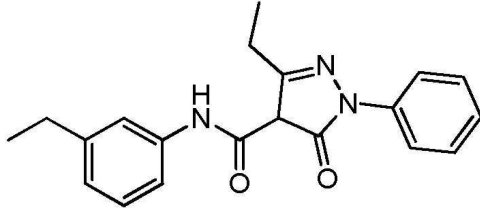
[0670]

[0671] LCMS: m/z 367.0 [M+H]⁺;

[0672] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.39 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H)

[0673] 3-에틸-*N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0674] 화합물 ID: 136



[0675]

[0676] LCMS: m/z 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0677] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.30 (m, 1 H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0678] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0679] 화합물 ID: 137



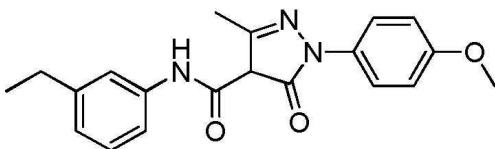
[0680]

[0681] LCMS: m/z 385.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0682] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (s, 1 H), 8.81 (q, $J = 6.4$ Hz, 4 H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.49-7.40 (m, 4 H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0683] *N*-(3-에틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0684] 화합물 ID: 138



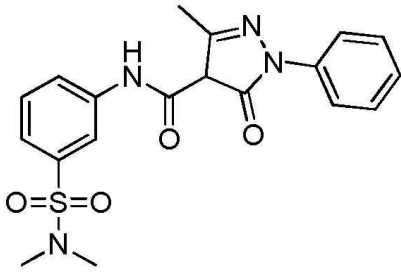
[0685]

[0686] LCMS: m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0687] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.41

(s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0688] *N*-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드
 [0689] 화합물 ID: 139

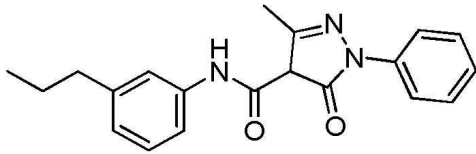


[0690]

[0691] LCMS: m/z 401.0 $[M+H]^+$;

[0692] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.98 (s, 1 H), 8.26 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3 H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H).

[0693] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-프로필페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드
 [0694] 화합물 ID: 140

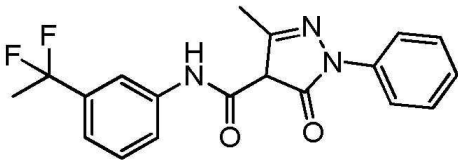


[0695]

[0696] LCMS: m/z 336.1 $[M+H]^+$;

[0697] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.70 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.55 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 1.64 - 1.54 (m, 2 H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0698] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드
 [0699] 화합물 ID: 141



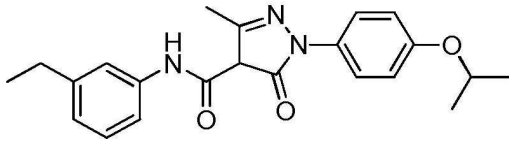
[0700]

[0701] LCMS: m/z 358.1 $[M+H]^+$;

[0702] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.90 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.96 (t, $J = 18.8$ Hz, 3 H)

[0703] *N*-(3-에틸페닐)-1-(4-이소프로폭시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0704] 화합물 ID: 142



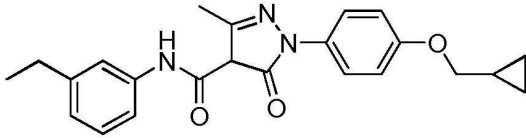
[0705]

[0706] LCMS: m/z 380.3 [M+H]⁺;

[0707] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.61 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1 H), 2.62 - 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)

[0708] 1-(4-(사이클로프로필메톡시)페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0709] 화합물 ID: 143



[0710]

[0711] LCMS: m/z 392.2 [M+H]⁺;

[0712] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.28-1.21 (m, 1 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 0.63 - 0.54 (m, 2 H), 0.38 - 0.30 (m, 2 H).

[0713] 1-(4-아세트아미도페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0714] 화합물 ID: 144



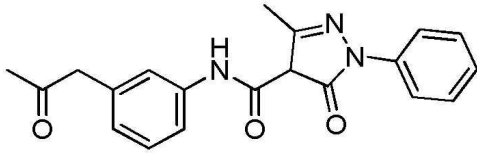
[0715]

[0716] LCMS: m/z 379.2 [M+H]⁺;

[0717] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)

[0718] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(2-옥소프로필)페닐)-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0719] 화합물 ID: 145

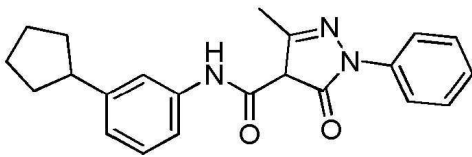


[0720]

[0721] LCMS: m/z 350.2 $[M+H]^+$;

[0722] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.71 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.54 - 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H).

[0723] *N*-(3-사이클로펜틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드



[0724]

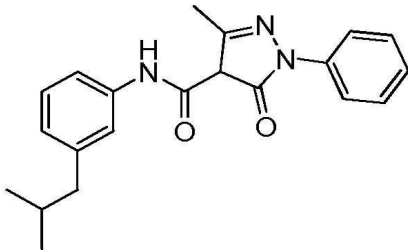
[0725] 화합물 ID: 146

[0726] LCMS: m/z 362.2 $[M+H]^+$;

[0727] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.65 (s, 1 H), 7.79 - 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 3 H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 2 H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H), 1.69 1.59 (m, 2 H), 1.58 - 1.48(m, 2 H)

[0728] *N*-(3-이소부틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0729] 화합물 ID: 147



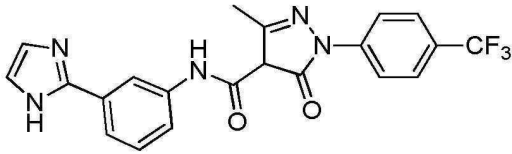
[0730]

[0731] LCMS: m/z 350.1 $[M+H]^+$;

[0732] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.70 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 6.83 - 6.80 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.85 - 1.81 (m, 1 H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H)

[0733] *N*-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0734] 화합물 ID: 148

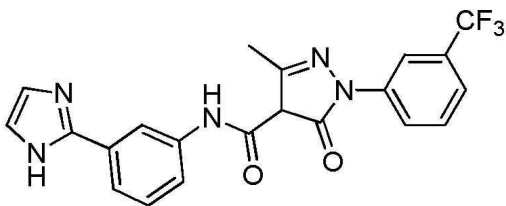


[0735]

[0736] LCMS: m/z 428.2 $[M+H]^+$;

[0737] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 3 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H).

[0738] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드



[0739]

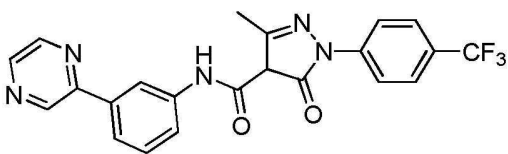
[0740] 화합물 ID: 149

[0741] LCMS: m/z 428.0 $[M+H]^+$;

[0742] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 7.74 - 7.71 (m, 2 H), 7.60 - 7.56 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

[0743] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0744] 화합물 ID: 150



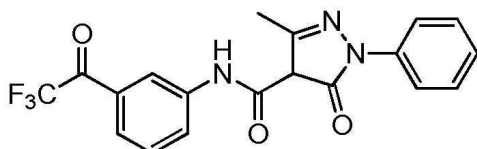
[0745]

[0746] LCMS: m/z 440.0 $[M+H]^+$;

[0747] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1 H), 9.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.74 (dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.83 - 7.71 (m, 2 H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

[0748] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0749] 화합물 ID: 152



[0750]

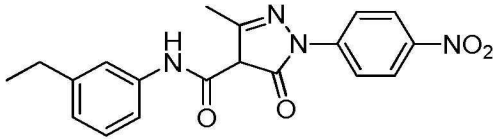
[0751] LCMS: m/z 408.3 $[M+H_2O]^+$;

[0752] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.77 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 - 7.71 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 3 H), 7.36 - 7.32 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H)

[0753] $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -82.71 (s, 3 F).

[0754] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-1-(4-니트로페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0755] 화합물 ID: 153



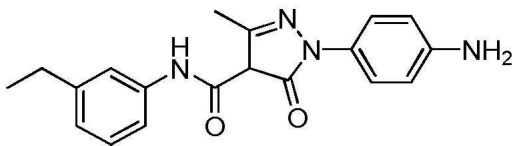
[0756]

[0757] LCMS: m/z 367.2 $[M+H]^+$;

[0758] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.48 (s, 1 H), 8.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0759] 1-(4-아미노페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0760] 화합물 ID: 154



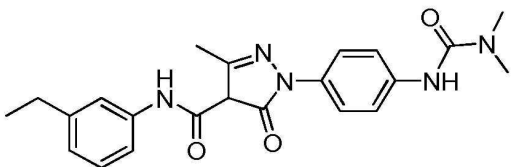
[0761]

[0762] LCMS: m/z 337.2 $[M+H]^+$;

[0763] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.80 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 2.57 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

[0764] 1-(4-(3,3-디메틸우레이도)페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0765] 화합물 ID: 155



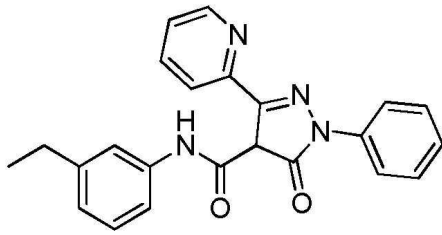
[0766]

[0767] LCMS: m/z 408.3 $[M+H]^+$;

[0768] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.90 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.67 (s, 2 H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.93 (s, 6H), 2.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0769] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0770] 화합물 ID: 156



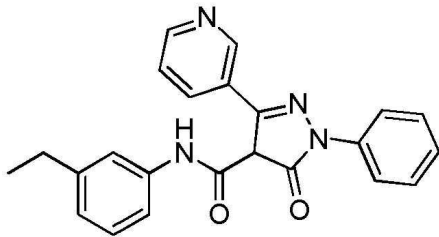
[0771]

[0772] LCMS: m/z 385.1 $[M+H]^+$;

[0773] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.90 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 3 H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.66 - 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0774] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-3-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0775] 화합물 ID: 157



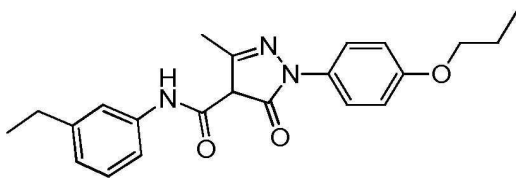
[0776]

[0777] LCMS: m/z 385.2 $[M+H]^+$;

[0778] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.66 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 8.04 (dd, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 3 H), 7.16 (td, $J = 7.6, 10.0$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0779] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-프로폭시페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0780] 화합물 ID: 158



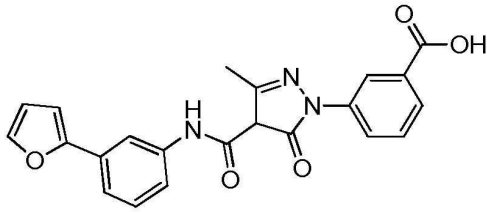
[0781]

[0782] LCMS: m/z 380.1 $[M+H]^+$;

[0783] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.24 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 - 7.41 (m, 1 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.61 - 2.58 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0784] 3-(4-((3-(푸란-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조산

[0785] 화합물 ID: 159



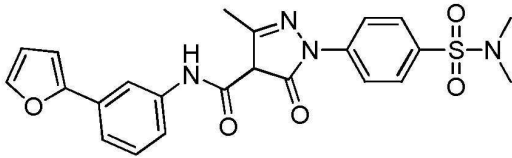
[0786]

[0787] LCMS: m/z 404.0 $[M+H]^+$;

[0788] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.33 (s, 1 H), 7.89 - 8.10 (m, 3 H), 7.66 - 7.63 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 2 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.52 - 6.50 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

[0789] 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-*N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0790] 화합물 ID: 160



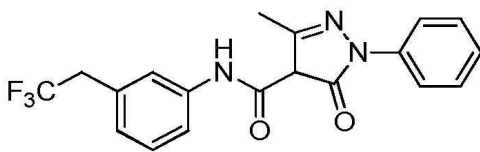
[0791]

[0792] LCMS: m/z 467.1 $[M+H]^+$;

[0793] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 - 8.05 (m, 3 H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 6.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1 H), 2.73 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H).

[0794] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0795] 화합물 ID: 161

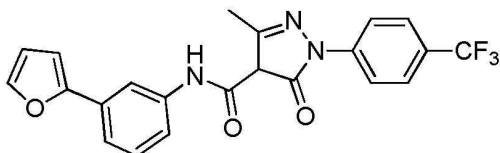


[0796]

[0797] LCMS: m/z 376.0 $[M+H]^+$;

[0798] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1 H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.34 - 7.25 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.63 (q, $J = 11.6$ Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H).

[0799] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드



[0800]

[0801] 화합물 ID: 162

[0802] LCMS: m/z 428.0 [M+H]⁺;

[0803] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 6.97 - 6.89 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 2.53 (s, 3 H).

[0804] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0805] 화합물 ID: 166



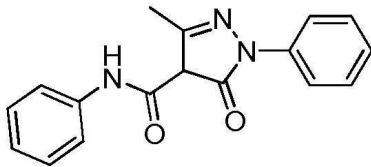
[0806]

[0807] LCMS: m/z 440.2 [M+H]⁺;

[0808] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1 H), 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.77 - 8.71 (m, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 2 H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

[0809] 3-메틸-5-옥소-*N*,1-디페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0810] 화합물 ID: 182



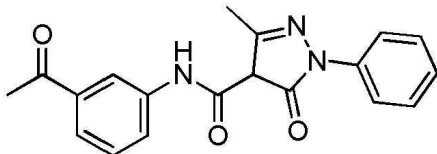
[0811]

[0812] LCMS: m/z 294.2 [M+H]⁺;

[0813] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 - 7.29 (m, 3 H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H).

[0814] *N*-(3-아세틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-이라졸(yrazole)-4-카르복스아미드

[0815] 화합물 ID: 183 배치 2



[0816]

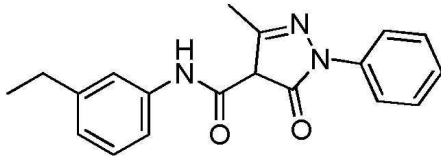
[0817] LCMS: m/z 336.2 [M+H]⁺;

[0818] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31

(m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)

[0819] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0820] 화합물 ID: 184



[0821]

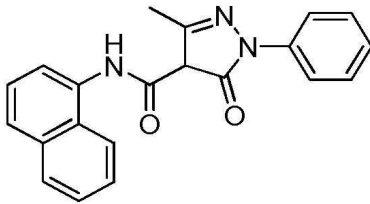
[0822] LCMS: m/z 322.2 [M+H]⁺;

[0823] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 1.0, 8.4 Hz, 2 H), 7.57 - 7.50 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.62 - 2.57 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0824] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

[0825] 3-메틸-*N*-(나프탈렌-1-일)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0826] 화합물 ID: 185



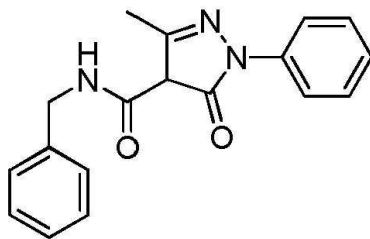
[0827]

[0828] LCMS: m/z 344.2 [M+H]⁺;

[0829] ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ 8.28 - 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.63 - 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 5 H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.31 (s, 1 H).

[0830] *N*-벤질-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0831] 화합물 ID: 186



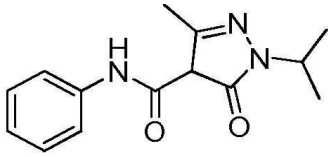
[0832]

[0833] LCMS: m/z 308.0 [M+H]⁺;

[0834] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.8 (s, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 2 H), 7.49 (t, *J* = 8.8, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 6 H), 4.54 (s, 2 H), 2.54 - 2.56 (m, 3 H).

[0835] 1-이소프로필-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0836] 화합물 ID: 187



[0837]

[0838] LCMS: m/z 260.1 $[M+H]^+$;

[0839] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 7.6$, 2 H), 7.29 (t, $J = 8.0$, 2 H), 7.00 (t, $J = 7.2$, 1 H), 4.50 - 4.57 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H).

[0840] *N*-(4-테르부틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0841] 화합물 ID: 188



[0842]

[0843] LCMS: m/z 324.1 $[M+H]^+$;

[0844] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.24 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.55 - 7.50 (m, 4 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 6.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)

[0845] *N*-(4-플루오로페닐)-3-메틸-5-옥소-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0846] 화합물 ID: 189



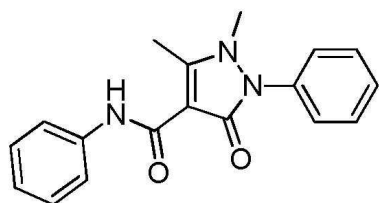
[0847]

[0848] LCMS: m/z 312.0 $[M+H]^+$;

[0849] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta =$ 13.18 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 7.73 - 7.72 (m, 2 H), 7.71 - 7.64 (m, 2 H), 7.64 - 7.52 (m, 2 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)

[0850] 1,5-디메틸-3-옥소-*N*,2-디페닐-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0851] 화합물 ID: 190



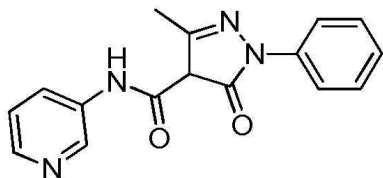
[0852]

[0853] LCMS: m/z 308.3 $[M+H]^+$;

[0854] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.60 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H).

[0855] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-3-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0856] 화합물 ID: 191



[0857]

[0858] LCMS: m/z 295.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0859] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.32 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.13 - 8.09 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

[0860] 5-하이드록시-3-메틸-*N*-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0861] 화합물 ID: 192



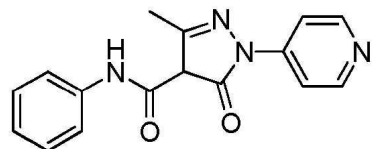
[0862]

[0863] LCMS: m/z 295.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0864] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.53 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.29-7.35 (m, 3 H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H).

[0865] 3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0866] 화합물 ID: 193



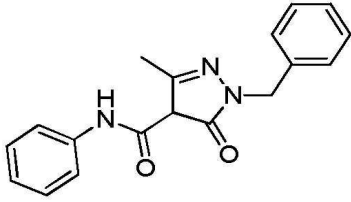
[0867]

[0868] LCMS: m/z 295.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0869] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.51 (s, 1 H), 8.65 - 8.41 (m, 4 H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H).

[0870] 1-벤질-5-하이드록시-3-메틸-*N*-페닐-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0871] 화합물 ID: 194



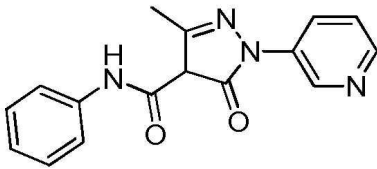
[0872]

[0873] LCMS: m/z 308.1 [M+H]⁺;

[0874] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H).

[0875] 3-메틸-5-옥소-N-페닐-1-(피리딘-3-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0876] 화합물 ID: 195



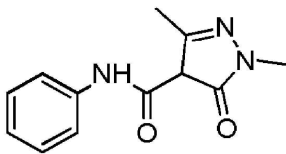
[0877]

[0878] LCMS: m/z 295.1 [M+H]⁺;

[0879] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.06 - 6.88 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H).

[0880] 1,3-디메틸-5-옥소-N-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0881] 화합물 ID: 196



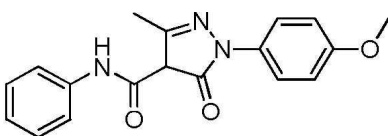
[0882]

[0883] LCMS: m/z 232.2 [M+H]⁺;

[0884] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

[0885] 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-N-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0886] 화합물 ID: 197



[0887]

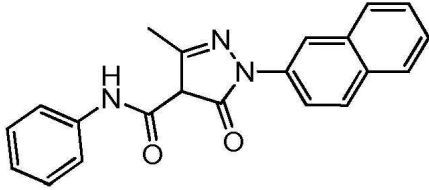
[0888] LCMS: m/z 324.1 [M+H]⁺;

[0889] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 4 H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.06 - 7.07 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H).

[0890] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1 H), 8.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.34 (m, 1 H), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.79 (s, 3 H), 4.29 (m, 1 H), 3.88 - 3.69 (m, 1 H), 2.45 - 2.36 (m, 1 H), 2.04 - 1.90 (m, 2 H), 1.84 - 1.69 (m, 1 H), 1.68 - 1.60 (m, 1 H), 1.59 - 1.47 (m, 1 H).

[0891] 5-하이드록시-3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-*N*-페닐-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0892] 화합물 ID: 198



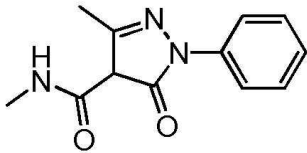
[0893]

[0894] LCMS: m/z 366.0 [M+H] $^+$;

[0895] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.05 - 7.94 (m, 3 H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.63 - 7.49 (m, 2 H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H)

[0896] *N*,3-디메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0897] 화합물 ID: 199



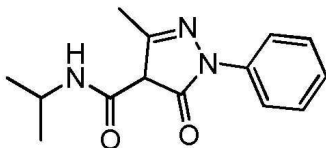
[0898]

[0899] LCMS: m/z 232.1 [M+H] $^+$;

[0900] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 11.10 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H).

[0901] *N*-이소프로필-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0902] 화합물 ID: 200



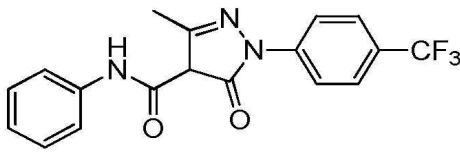
[0903]

[0904] LCMS: m/z 260.2 [M+H] $^+$;

[0905] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.00 (dt, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H)

[0906] 3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0907] 화합물 ID: 201



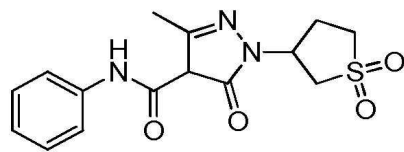
[0908]

[0909] LCMS: m/z 362.1 [M+H]⁺;

[0910] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H)

[0911] 1-(1,1-디옥시도데트라하이드로티오펜-3-일)-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0912] 화합물 ID: 202



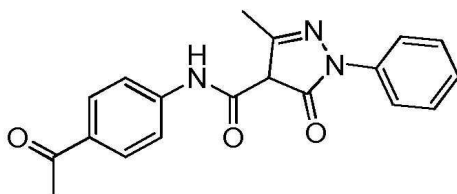
[0913]

[0914] LCMS: m/z 336.0 [M+H]⁺;

[0915] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 5.15 - 5.04 (m, 1 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 3.50 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.20 (m, 2 H), 2.49 - 2.46 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H)

[0916] *N*-(4-아세틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0917] 화합물 ID: 203



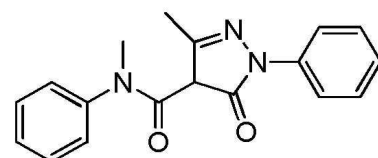
[0918]

[0919] LCMS: m/z 336.2 [M+H]⁺;

[0920] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1 H), 7.95 - 7.85 (m, 4 H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H)

[0921] *N*,3-디메틸-5-옥소-*N*,1-디페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0922] 화합물 ID: 204

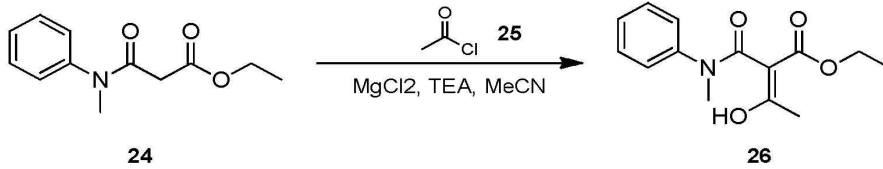


[0923]

[0924] DCM (100 mL) 중 *N*-메틸아닐린 (6.26 g, 58.45 mmol, 6.35 mL, 1.10 eq) 및 TEA (10.75 g, 106.27 mmol, 14.79 mL, 2.00 eq)의 용액에 에틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트 (8.00 g, 53.13 mmol, 6.67 mL, 1.00 e

q)를 0℃에서 적가한 다음, 15℃로 가온되도록 하고 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 물 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 15:1 내지 10:1)로 정제하여 목적 생성물 에틸 3-(N-메틸아닐리노)-3-옥소-프로파노에이트 (4.90 g, 20.30 mmol, 38.20% 수율, 91.65% 순도)를 황색 오일로 얻었다.

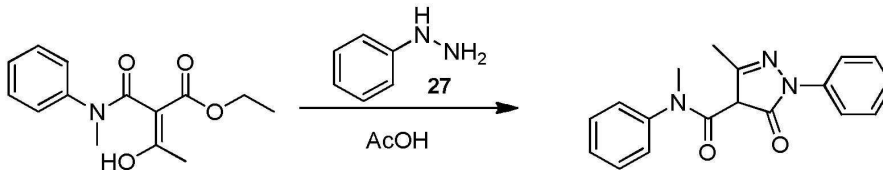
[0925] LCMS: *m/z* 222.2 [M+H]⁺;



[0926]

[0927] MeCN (30 mL) 중 MgCl₂ (372.97 mg, 3.92 mmol, 160.76 uL, 0.95 eq)의 용액에 에틸 3-(N-메틸아닐리노)-3-옥소-프로파노에이트 (1.00 g, 4.14 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 첨가한 다음, TEA (792.77 mg, 7.83 mmol, 1.09 mL, 1.89 eq)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 아세틸 클로라이드 (307.49 mg, 3.92 mmol, 279.54 uL, 0.95 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 20℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 용액 (6M, 20 mL)으로 켄칭한 다음, EA (50 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하여 조질의 목적 생성물 에틸 (E)-3-하이드록시-2-[메틸(페닐)카르바모일]부트-2-에노에이트 (1.1 g, 조질)를 황색 오일로 얻었다.

[0928] LCMS: *m/z* 264.1 [M+H]⁺;



[0929]

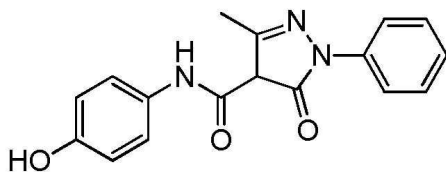
[0930] AcOH (5 mL) 중 에틸 (E)-3-하이드록시-2-[메틸(페닐)카르바모일]부트-2-에노에이트 (150.10 mg, 570.10 umol, 1.00 eq)의 용액에 페닐히드라진 (184.95 mg, 1.71 mmol, 168.14 uL, 3.00 eq)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. MeOH (5 mL)를 잔류물에 첨가한 다음, 여과하였다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 목적 생성물 N,3-디메틸-5-옥소-N,1-디페닐-4H-피라졸-4-카르복사미드 (32 mg, 102.76 umol, 18.03% 수율, 98.70% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[0931] LCMS: *m/z* 308.1 [M+H]⁺;

[0932] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 4 H), 3.31 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H)

[0933] N-(4-하이드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드

[0934] 화합물 ID: 205



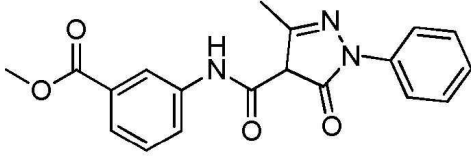
[0935]

[0936] LCMS: *m/z* 310.2 [M+H]⁺;

[0937] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.07 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 6.72 - 6.69 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H)

[0938] 3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드)벤조에이트

[0939] 화합물 ID: 206



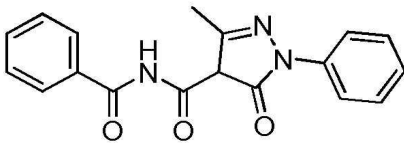
[0940]

[0941] LCMS: m/z 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0942] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.03 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 3 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H).

[0943] *N*-벤조일-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0944] 화합물 ID: 207



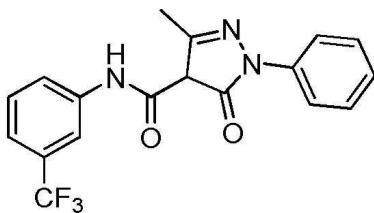
[0945]

[0946] LCMS: m/z 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0947] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.42 (s, 1 H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.68 - 7.62 (m, 1 H), 7.61 - 7.55 (m, 2 H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.28 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H)

[0948] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0949] 화합물 ID: 208



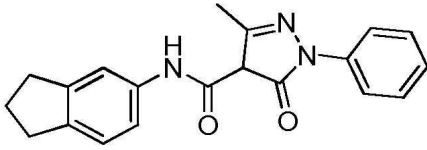
[0950]

[0951] LCMS: m/z 362.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0952] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.95 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.50 (m, 3 H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H)

[0953] *N*-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0954] 화합물 ID: 209



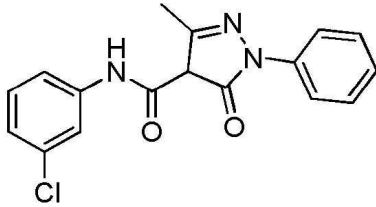
[0955]

[0956] LCMS: m/z 334.1 $[M+H]^+$;

[0957] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.63 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.87 - 2.79 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.06 - 1.97 (m, 2 H)

[0958] *N*-(3-클로로페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0959] 화합물 ID: 210



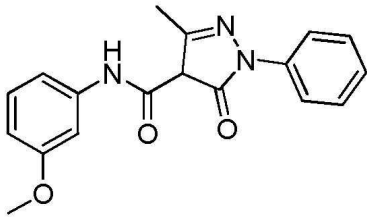
[0960]

[0961] LCMS: m/z 350.2 $[M+Na]^+$;

[0962] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.84 (s, 1 H), 8.05 - 7.91 (m, 1 H), 7.79 - 7.65 (m, 2 H), 7.56 - 7.47 (m, 2 H), 7.36 - 7.26 (m, 3 H), 7.14 - 7.00 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H).

[0963] *N*-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0964] 화합물 ID: 211



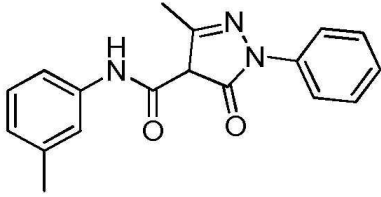
[0965]

[0966] LCMS: m/z 324.2 $[M+H]^+$;

[0967] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.71 (s, 1 H), 7.75 - 7.66 (m, 2 H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.39 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 1 H), 7.08 - 7.04 (m, 1 H), 6.61 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)

[0968] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(*m*-톨릴)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0969] 화합물 ID: 212



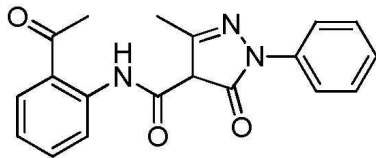
[0970]

[0971] LCMS: m/z 308.1 $[M+H]^+$;

[0972] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.72 (s, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.53 - 7.44 (m, 3 H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H)

[0973] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0974] 화합물 ID: 213



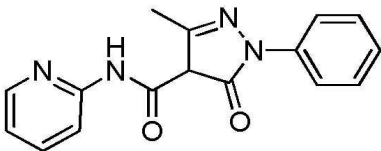
[0975]

[0976] LCMS: m/z 336.1 $[M+H]^+$;

[0977] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.81 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.51 - 2.55 (m, 3 H)

[0978] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0979] 화합물 ID: 214



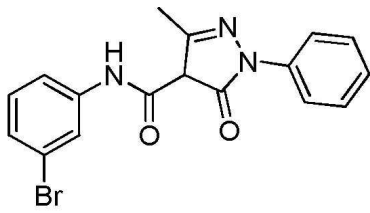
[0980]

[0981] LCMS: m/z 295.0 $[M+H]^+$;

[0982] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.64 (s, 1 H), 8.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.11 - 8.00 (m, 1 H), 7.95 - 7.76 (m, 3 H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H).

[0983] *N*-(3-브로모페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0984] 화합물 ID: 215



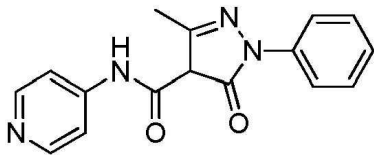
[0985]

[0986] LCMS: m/z 371.9 [M+H]⁺;

[0987] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.19 (m, 3 H), 2.54 (s, 3 H).

[0988] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0989] 화합물 ID: 216



[0990]

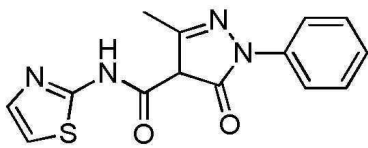
[0991] LCMS: m/z 295.0 [M+H]⁺;

[0992] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 8.14 - 7.97 (m, 4 H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H)

[0993] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.63, 163.57, 154.18, 149.06, 142.29, 141.04, 128.79, 122.97, 118.23, 113.47, 93.82, 15.84

[0994] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(티아졸-2-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[0995] 화합물 ID: 217



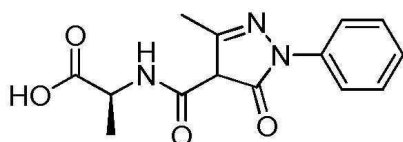
[0996]

[0997] LCMS: m/z 301.2 [M+H]⁺;

[0998] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1 H), 7.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

[0999] (2*S*)-2-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미도)프로판산

[1000] 화합물 ID: 218



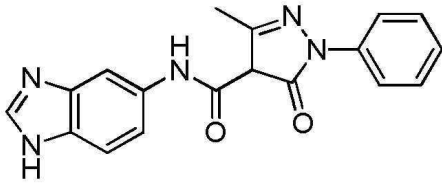
[1001]

[1002] LCMS: m/z 290.4 [M+H]⁺;

[1003] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1 H), 8.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1004] *N*-(1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1005] 화합물 ID: 219



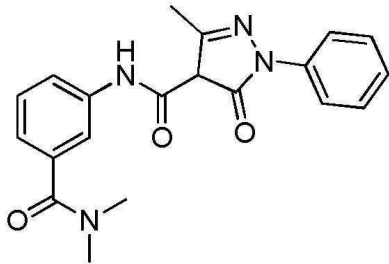
[1006]

[1007] LCMS: m/z 334.2 [M+H]⁺;

[1008] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.70 (m, 3 H), 7.59 - 7.44 (m, 3 H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

[1009] *N*-(3-(디메틸카르바모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1010] 화합물 ID: 220



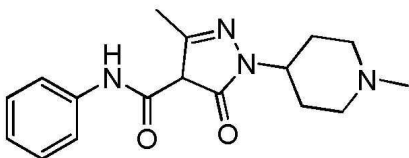
[1011]

[1012] LCMS: m/z 365.3 [M+H]⁺;

[1013] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1 H), 7.79 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.69 (m, 2 H), 7.56 - 7.47 (m, 3 H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.08 - 2.84 (m, 6 H), 2.54 (s, 3 H).

[1014] 3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1015] 화합물 ID: 221



[1016]

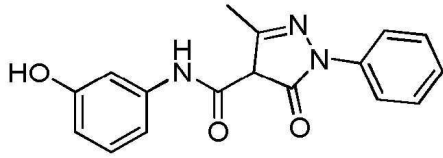
[1017] LCMS: m/z 315.2 [M+H]⁺;

[1018] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.34 - 3.33 (m, 2 H), 2.93 (t, *J* = 12.0

Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.14 - 2.03 (m, 2 H), 1.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H)

[1019] *N*-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1020] 화합물 ID: 222



[1021]

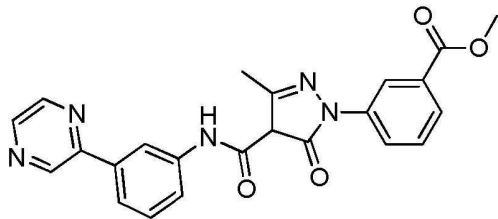
[1022] DCM (5 mL) 중 *N*-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4*H*-피라졸-4- 카르복사미드 (45 mg, 139.17 μmol , 1.00 *eq*)의 용액에 BBr_3 (348 mg, 1.39 mmol, 10.00 *eq*)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30시간 동안 교반하였다. 이를 MeOH (50 mL)로 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Luna C18 150*25 5 μ ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%:22%-49%, 10분)로 정제하였다. *N*-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (15 mg, 48.13 μmol , 34.59% 수율, 99.26% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1023] LCMS: m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1024] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.25 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.08 - 7.02 (m, 1 H), 6.92 - 6.87 (m, 1 H), 6.39 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H).

[1025] 3-(3-메틸-5-옥소-4-((3-(피라진-2-일)페닐)카르바모일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조에이트

[1026] 화합물 ID: 164



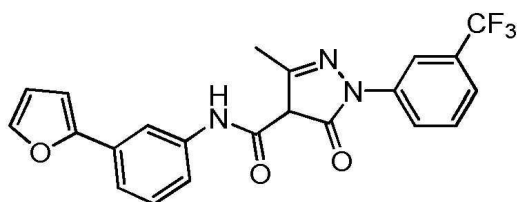
[1027]

[1028] LCMS: (ESI) m/z 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1029] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 9.11 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[1030] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1031] 화합물 ID: 165



[1032]

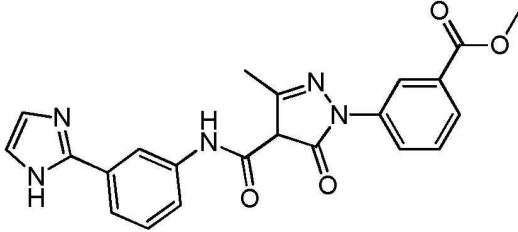
[1033] 화합물 165는 3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1034] LCMS: (ESI) m/z 428.0 $[M+H]^+$.

[1035] 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

[1036] 메틸 3-(4-((3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

[1037] 화합물 ID: 167



[1038]

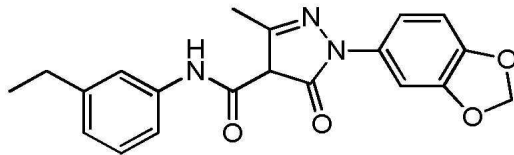
[1039] 화합물 167은 1-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1H-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1040] LCMS: (ESI) m/z 418.1 $[M+H]^+$.

[1041] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[1042] 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1043] 화합물 ID: 168



[1044]

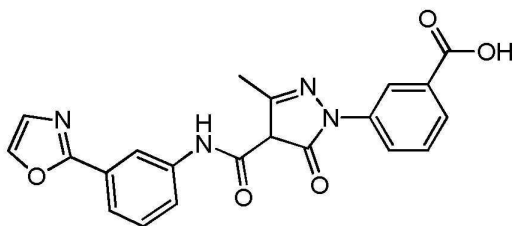
[1045] 화합물 168은 일반 절차 V를 통하여 수득하였다.

[1046] LCMS: m/z : 366.0 $[M+H]^+$,

[1047] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1048] 3-(3-메틸-4-((3-(옥사졸-2-일)페닐)카르바모일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조산

[1049] 화합물 ID: 170



[1050]

[1051] 메탄올 (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 3-[3-메틸-4-[(3-옥사졸-2-일)페닐]카르바모일]-5-옥소-4H-피라졸-1-일]벤조에이트 (20.0 mg, 47.8 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (5.01 mg, 119 μ mol, 2.5 eq)을

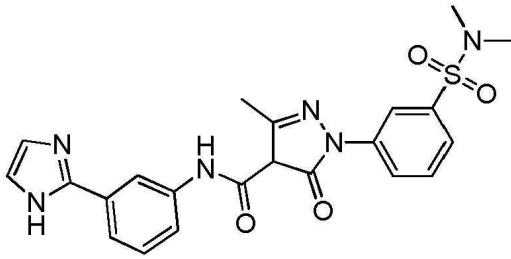
첨가하였다. 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 염산 (6 N)을 첨가하여 용액을 pH = 3으로 조정하고 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Boston Green ODS 150*30 5u; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B%: 37%-61%,10분)로 정제하여 10.0 mg (40% 수율)의 **화합물 170**을 백색 고체로 얻었다.

[1052] LCMS: (ESI) m/z 405.1 $[M+H]^+$.

[1053] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 3H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

[1054] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1055] 화합물 ID: 171



[1056]

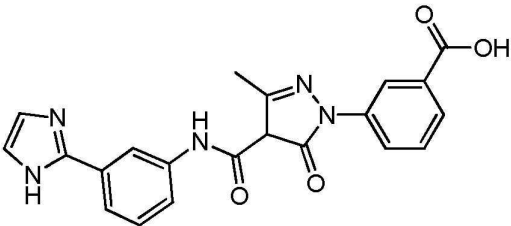
[1057] **화합물 171**은 4-니트로페닐 1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1*H*-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1058] LCMS: (ESI) m/z 467.0 $[M+H]^+$;

[1059] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

[1060] 3-(4-((3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산

[1061] 화합물 ID: 172



[1062]

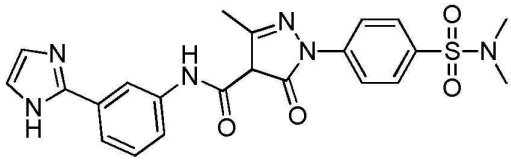
[1063] **화합물 172**는 **화합물 167**로부터 **화합물 170**과 유사한 합성 방법을 통하여 수득하였다.

[1064] LCMS: (ESI) m/z 404.0 $[M+H]^+$.

[1065] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 2.51 (s, 3H).

[1066] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1067] 화합물 ID: 173



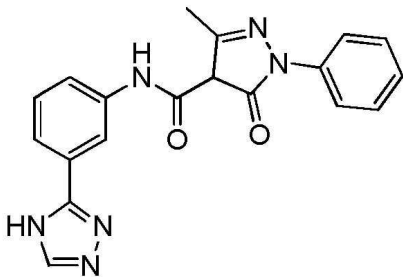
[1068]

[1069] LCMS: m/z 467.1 [M+H]⁺;

[1070] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.35 (s, 1 H), 7.99 (q, *J* = 8.8 Hz, 4 H), 7.90 - 7.86 (m, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.66 - 7.61 (m, 2 H), 2.75 (s, 6 H), 2.72 (s, 3 H)

[1071] *N*-(3-(4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1072] 화합물 ID: 174



[1073]

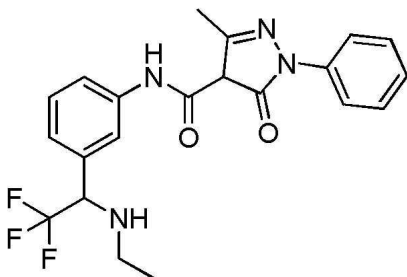
[1074] 화합물 174는 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1075] LCMS: (ESI) m/z 361.0 [M+H]⁺;

[1076] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.84 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1077] *N*-(3-(1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1078] 화합물 ID: 176



[1079]

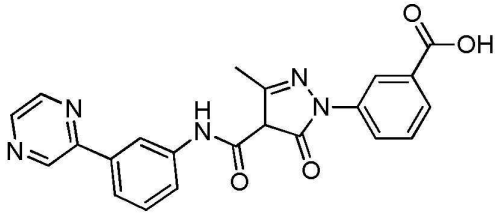
[1080] 화합물 176은 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1081] LCMS: (ESI) m/z 419.2 [M+H]⁺.

[1082] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.94 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 2.83 - 2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 3H).

[1083] 3-(3-메틸-5-옥소-4-((3-(피라진-2-일)페닐)카르바모일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조산

[1084] 화합물 ID: 169



[1085]

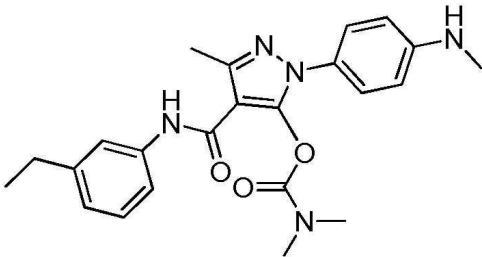
[1086] 메탄올 (6 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 3-[3-메틸-5-옥소-4-[(3-피라진-2-일)페닐]카르바모일]-4H-피라졸-1-일]벤조에이트 (145 mg, 320 μmol , 1.0 eq)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (33.6 mg, 801 μmol , 2.5 eq)을 첨가하였다. 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 염산 수용액 (6 N)으로 용액을 pH = 2로 조정하고 침전물이 형성되었다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 진공에서 건조하여 125 mg (87% 수율)의 **화합물 169**를 황색 고체로서 얻었다.

[1087] LCMS: (ESI) m/z 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1088] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_6$) δ : 9.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

[1089] 4-((3-에틸페닐)카르바모일)-3-메틸-1-(4-(메틸아미노)페닐)-1H-피라졸-5-일 디메틸카르바메이트

[1090] 화합물 ID: 224



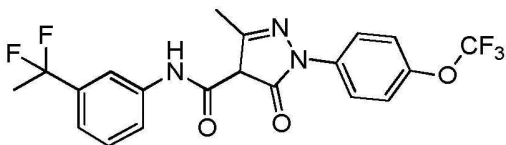
[1091]

[1092] LCMS: m/z 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1093] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.16 (m, 3 H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.04 - 5.97 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 3 H), 2.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[1094] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드

[1095] 화합물 ID: 226



[1096]

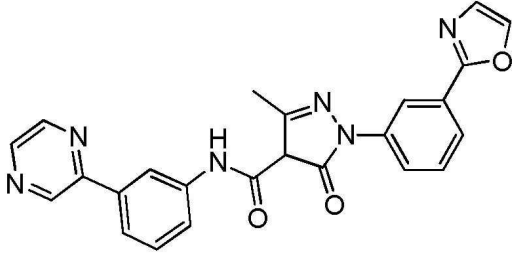
[1097] **화합물 226**은 3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1098] LCMS: (ESI) m/z 442.1 [M+H]⁺.

[1099] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

[1100] 3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1101] 화합물 ID: 227



[1102]

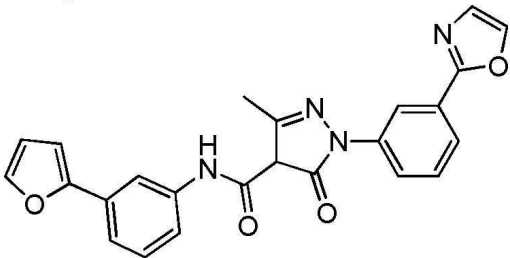
[1103] 화합물 227은 3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1104] LCMS: (ESI) m/z 439.0 [M+H]⁺.

[1105] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[1106] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1107] 화합물 ID: 228



[1108]

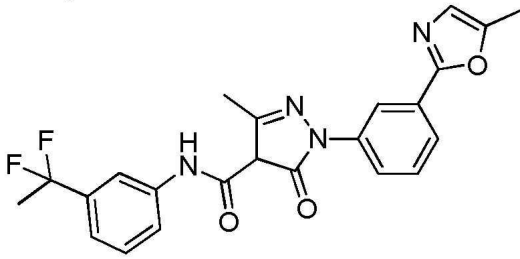
[1109] 화합물 228은 3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1110] LCMS: (ESI) m/z 427.2 [M+H]⁺.

[1111] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.7 (s, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (td, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

[1112] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-1-(3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1113] 화합물 ID: 229



[1114]

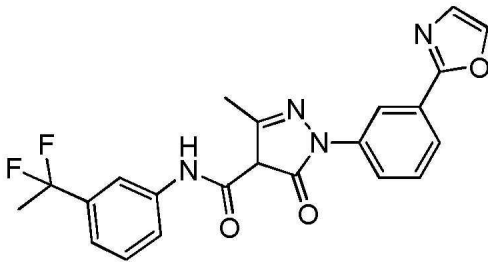
[1115] 화합물 229는 3-메틸-1-(3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1116] LCMS: (ESI) m/z 439.2 $[M+H]^+$.

[1117] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 3H).

[1118] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1119] 화합물 ID: 230



[1120]

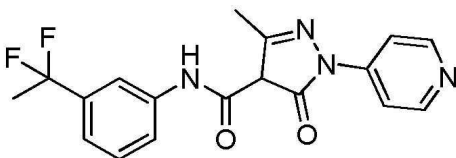
[1121] 화합물 230은 3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1122] LCMS: (ESI) m/z 425.1 $[M+H]^+$.

[1123] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1124] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1125] 화합물 ID: 231



[1126]

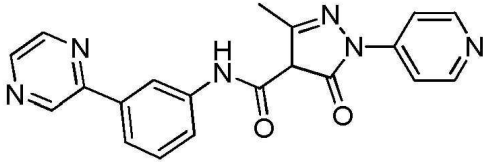
[1127] 화합물 231은 3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1128] LCMS: (ESI) m/z 358.9 $[M+H]^+$.

[1129] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 14.35 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H).

[1130] 3-메틸-5-옥소-N-(3-(피라진-2-일)페닐)-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1131] 화합물 ID: 232



[1132]

[1133] 화합물 232는 3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1134] LCMS: (ESI) m/z 372.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1135] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 14.31 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.69 - 8.45 (m, 5H), 8.41 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

[1136] N-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1137] 화합물 ID: 233



[1138]

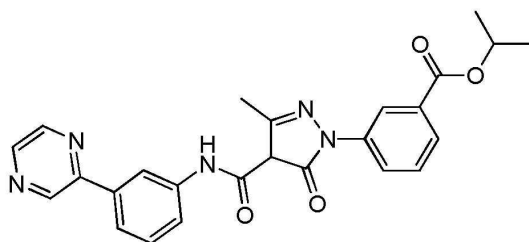
[1139] 화합물 233은 3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1H-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1140] LCMS: (ESI) m/z 361.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1141] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 8.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.59 - 8.55 (m, 2H), 8.35 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

[1142] 이소프로필 3-(3-메틸-5-옥소-4-((3-(피라진-2-일)페닐)카르바모일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

[1143] 화합물 ID: 234



[1144]

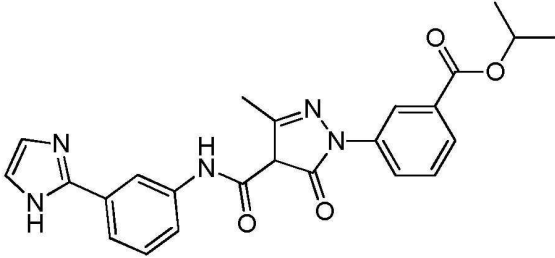
[1145] 234는 1-(3-(이소프로폭시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1146] LCMS: (ESI) m/z 458.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1147] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 10.61 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[1148] 이소프로필 3-(4-((3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

[1149] 화합물 ID: 235



[1150]

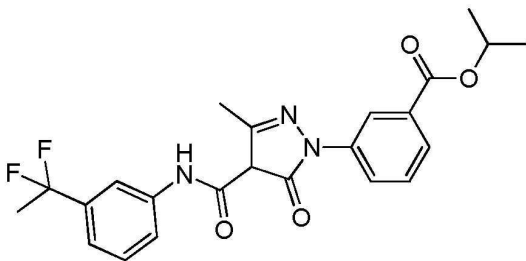
[1151] 화합물 235은 1-(3-(이소프로폭시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1H-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1152] LCMS: (ESI) m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1153] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 5H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[1154] 이소프로필 3-(4-((3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

[1155] 화합물 ID: 236



[1156]

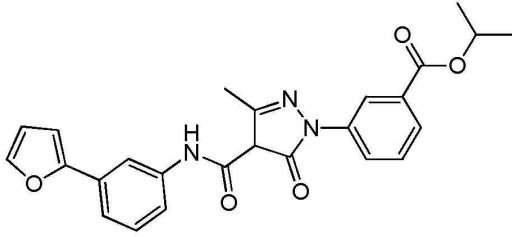
[1157] 화합물 236은 1-(3-(이소프로폭시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1158] LCMS: (ESI) m/z 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1159] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[1160] 이소프로필 3-(4-((3-(푸란-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트

[1161] 화합물 ID: 237



[1162]

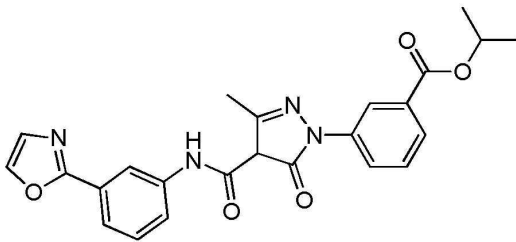
[1163] **화합물 (Compound) 237**은 1-(3-(이소프로폭시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1164] **LCMS:** (ESI) m/z 446.2 [M+H]⁺.

[1165] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[1166] **이소프로필 3-(3-메틸-4-((3-(옥사졸-2-일)페닐)카르바모일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트**

[1167] 화합물 ID: 238



[1168]

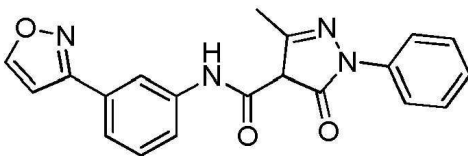
[1169] 이소프로판올 (2 mL) 중 3-[3-메틸-4-[(3-옥사졸-2-일)페닐]카르바모일]-5-옥소-4H-피라졸-1-일]벤조산 (36.0 mg, 86.5 μ mol, 1.0 *eq*)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1.64 g, 13.8 mmol, 159 *eq*)를 첨가하였다. 용액을 70 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 25.0 mg (64% 수율)의 화합물 **238**을 백색 고체로서 얻었다.

[1170] **LCMS:** (ESI) m/z 447.1 [M+H]⁺.

[1171] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[1172] **N-(3-(이속사졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드**

[1173] 화합물 ID: 239



[1174]

[1175] **화합물 239**은 3-(이속사졸-3-일)아닐린 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1176] **LCMS:** (ESI) m/z : 360.9 [M+H]⁺.

[1177] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.92 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 3H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 4H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).

[1178] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1179] 화합물 ID: 240



[1180]

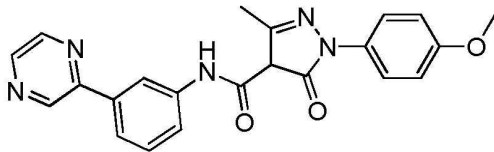
[1181] 화합물 240은 3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1182] LCMS: (ESI) m/z 361.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1183] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.53 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1184] 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1185] 화합물 ID: 241



[1186]

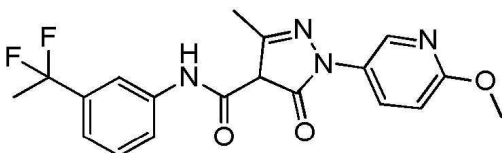
[1187] 화합물 241은 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1188] LCMS: (ESI) m/z 402.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1189] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.04 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[1190] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1191] 화합물 ID: 242



[1192]

[1193] 화합물 242는 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

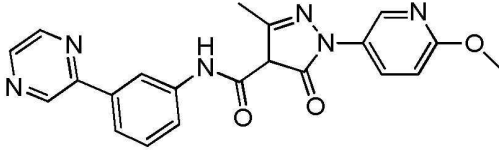
[1194] LCMS: (ESI) m/z 388.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1195] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H),

7.94 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H).

[1196] 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1197] 화합물 ID: 243



[1198]

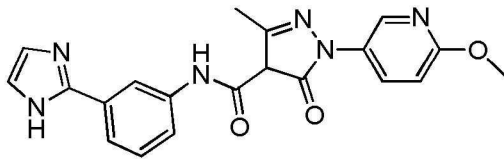
[1199] 화합물 243은 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1200] LCMS: (ESI) m/z 403.2 $[M+H]^+$.

[1201] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[1202] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1203] 화합물 ID: 244



[1204]

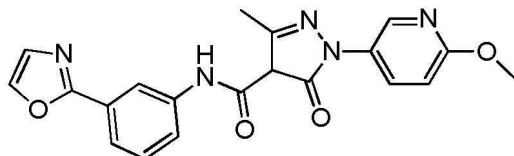
[1205] 화합물 244는 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1*H*-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1206] LCMS: (ESI) m/z 391.0 $[M+H]^+$.

[1207] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.38 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[1208] 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1209] 화합물 ID: 245



[1210]

[1211] 화합물 245는 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

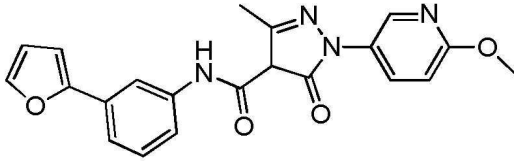
[1212] LCMS: (ESI) m/z 414.0 $[M+Na]^+$.

[1213] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0$

Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[1214] **N**-(3-(푸란-2-일)페닐)-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1215] 화합물 ID: 246



[1216]

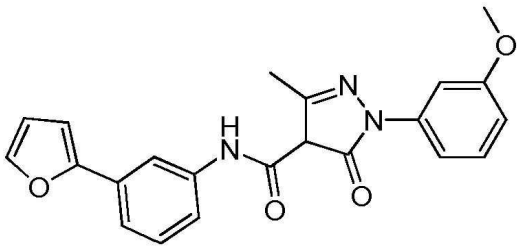
[1217] **화합물 246**은 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1218] LCMS: (ESI) m/z 391.0 $[M+H]^+$.

[1219] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.73 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

[1220] **N**-(3-(푸란-2-일)페닐)-1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1221] 화합물 ID: 247



[1222]

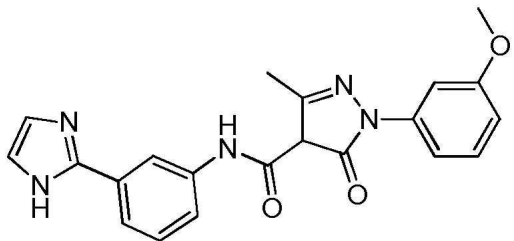
[1223] **화합물 247**은 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1224] LCMS: (ESI) m/z 390.0 $[M+H]^+$.

[1225] 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[1226] **N**-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1227] 화합물 ID: 248



[1228]

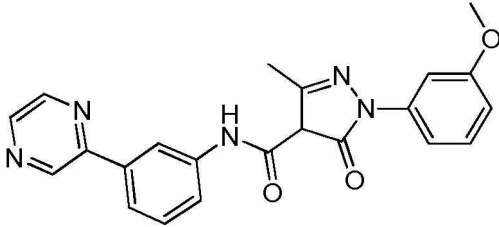
[1229] **화합물 248**은 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1*H*-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1230] LCMS: (ESI) m/z 390.1 $[M+H]^+$.

[1231] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.60 - 6.57 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1232] 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1233] 화합물 ID: 249



[1234]

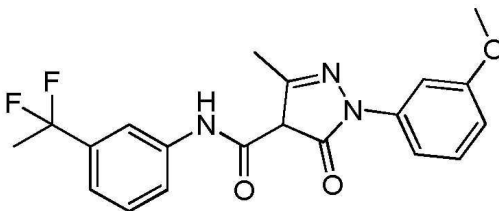
[1235] 화합물 249는 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1236] LCMS: (ESI) m/z 402.2 $[M+H]^+$.

[1237] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.88 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[1238] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1239] 화합물 ID: 250



[1240]

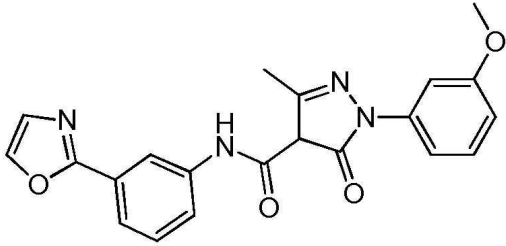
[1241] 화합물 250은 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1242] LCMS: (ESI) m/z 388.1 $[M+H]^+$.

[1243] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 7.92 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 22.4$ Hz, 3H).

[1244] 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[1245] 화합물 ID: 251



[1246]

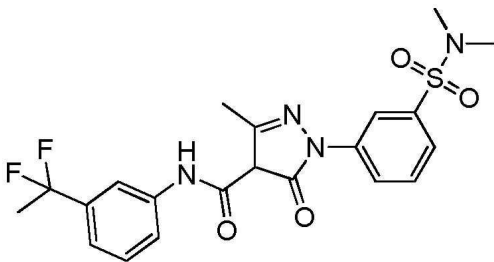
[1247] 화합물 251은 1-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1248] LCMS: (ESI) m/z 391.0 $[M+H]^+$.

[1249] 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1250] N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(3-(N,N-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1251] 화합물 ID: 252



[1252]

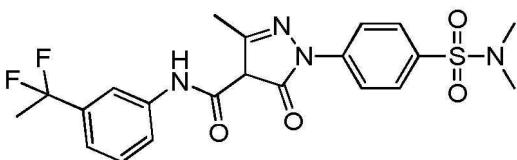
[1253] 화합물 252는 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린 및 4-니트로페닐 1-(3-(N,N-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1254] LCMS: (ESI) m/z 464.9 $[M+H]^+$.

[1255] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1256] N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(N,N-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1257] 화합물 ID: 253



[1258]

[1259] 화합물 253은 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린 및 1-(4-(N,N-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

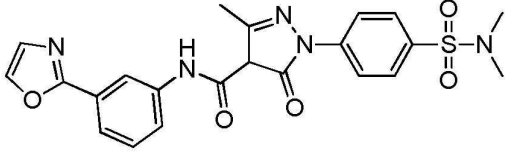
[1260] LCMS: (ESI) m/z : 465.0 $[M+H]^+$.

[1261] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[1262] 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1263] 화합물 ID: 254



[1264]

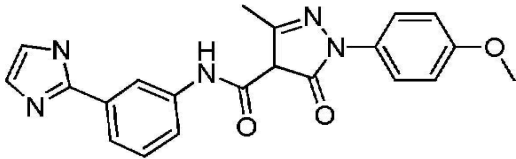
[1265] 화합물 254는 3-(옥사졸-2-일)아닐린 및 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1266] LCMS: (ESI) m/z 468.0 [M+H]⁺.

[1267] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.86 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.64 - 2.61 (s, 6H), 2.53 (s, 3H).

[1268] *N*-[3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐]-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1269] 화합물 ID: 255



[1270]

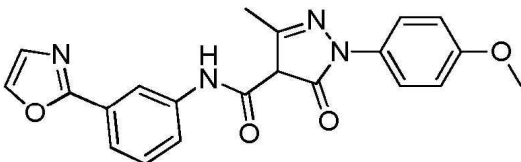
[1271] 화합물 255는 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1*H*-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1272] LCMS: (ESI) m/z 390.0 [M+H]⁺.

[1273] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.27 (s, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[1274] 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1275] 화합물 ID: 256



[1276]

[1277] 화합물(Compound) 256은 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1278] LCMS: (ESI) m/z 391.0 [M+H]⁺.

[1279] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

[1280] 3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1281] 화합물 ID: 257



[1282]

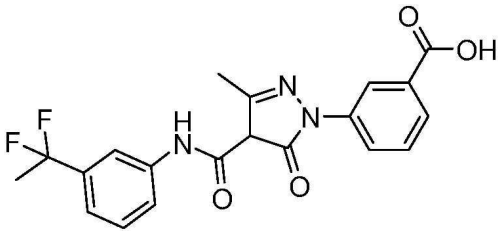
[1283] 화합물 257은 3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1284] LCMS: (ESI) m/z 429.3 [M+H]⁺.

[1285] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.74 (s, 1H), 8.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1286] 3-(4-((3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산

[1287] 화합물 ID: 258



[1288]

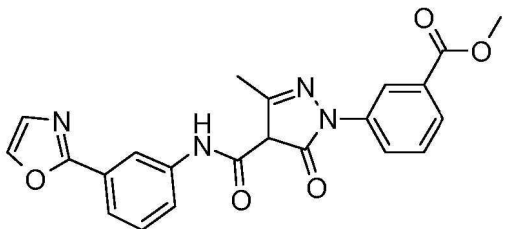
[1289] 화합물 258은 화합물 261로부터 화합물 170와 유사한 합성 방법을 통하여 수득하였다.

[1290] LCMS: (ESI) m/z 402.2 [M+H]⁺.

[1291] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1292] 메틸 3-(3-메틸-4-((3-(옥사졸-2-일)페닐)카르바모일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조에이트

[1293] 화합물 ID: 259



[1294]

[1295] 화합물 259는 1-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

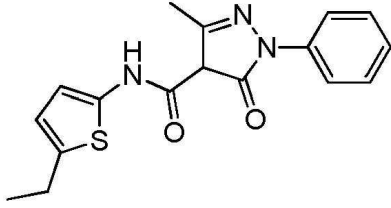
[1296] LCMS: (ESI) m/z 419.2 [M+H]⁺.

[1297] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.83 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.23 (s,

1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 3H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1298] *N*-(5-에틸티오펜-2-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드

[1299] 화합물 ID: 260



[1300]

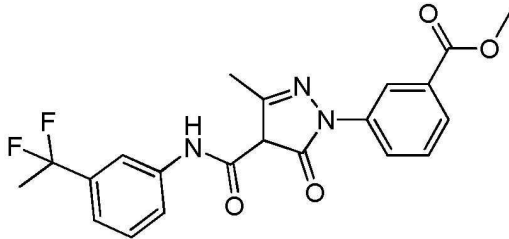
[1301] 화합물 260은 5-에틸티오펜-2-아민 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1302] LCMS: (ESI) m/z 328.0 [M+H]⁺.

[1303] ¹H NMR: (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ : 11.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1304] 메틸 3-(4-((3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조에이트 (261)

[1305] 화합물 ID: 261



[1306]

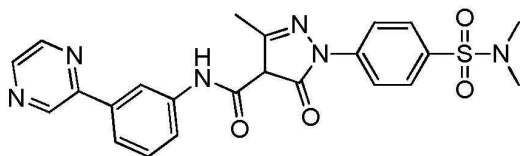
[1307] 화합물 261은 1-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1308] LCMS: (ESI) m/z 416.2 [M+H]⁺.

[1309] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1310] 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (262)

[1311] 화합물 ID: 262



[1312]

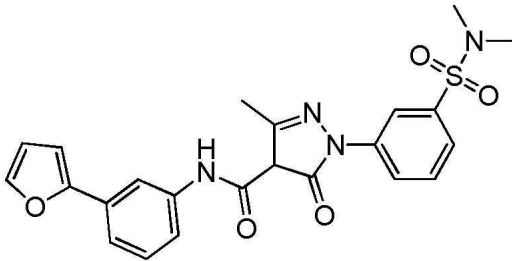
[1313] 화합물 262는 1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1314] LCMS: (ESI) m/z : 479.0 $[M+H]^+$.

[1315] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.89 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 6H), 2.52 (s, 3H).

[1316] 1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-*N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (263)

[1317] 화합물 ID: 263



[1318]

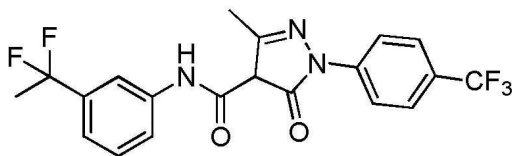
[1319] 화합물 263은 4-니트로페닐 1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1320] LCMS: (ESI) m/z 467.0 $[M+H]^+$,

[1321] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.48 (s, 3H).

[1322] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (264)

[1323] 화합물 ID: 264



[1324]

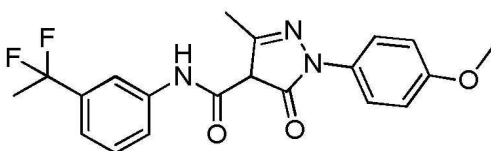
[1325] 화합물 264는 3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1326] LCMS: (ESI) m/z 426.2 $[M+H]^+$.

[1327] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

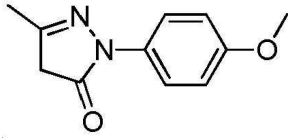
[1328] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (265)

[1329] 화합물 ID: 265



[1330]

[1331] 단계 1: 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (241-A)의 합성

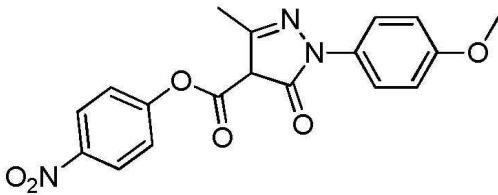


[1332]

[1333] 241-A는 (4-메톡시페닐)히드라진으로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[1334] LCMS: (ESI) m/z 205.1 [M+H]⁺.

[1335] 단계 2: 4-니트로페닐 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (241-B)의 합성



[1336]

[1337] 241-B는 241-A로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[1338] LCMS: (ESI) m/z 370.1 [M+H]⁺.

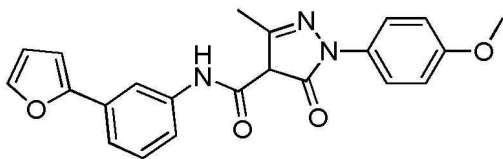
[1339] 화합물 265는 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (241-B) 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1340] LCMS: (ESI) m/z 388.2 [M+H]⁺.

[1341] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1342] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (266)

[1343] 화합물 ID: 266



[1344]

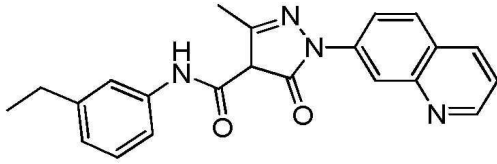
[1345] 화합물 266은 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1346] LCMS: (ESI) m/z 390.0 [M+H]⁺.

[1347] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

[1348] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(퀴놀린-7-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (267)

[1349] 화합물 ID: 267



[1350]

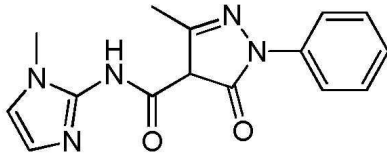
[1351] 화합물 267은 3-메틸-1-(퀴놀린-7-일)-1H-피라졸-5(4H)-온 및 1-에틸-3-이소시아네이토벤젠으로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[1352] LCMS: (ESI) m/z 373.0 [M+H]⁺.

[1353] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ : 10.83 (s, 1H), 9.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1354] 3-메틸-*N*-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (268)

[1355] 화합물 ID: 268



[1356]

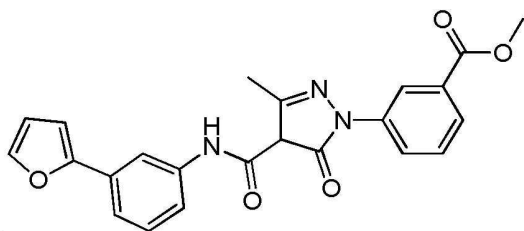
[1357] 화합물 268은 1-메틸-1H-이미다졸-2-아민 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1358] LCMS: (ESI) m/z 298.1.1 [M+H]⁺.

[1359] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1360] 메틸 3-(4-((3-(푸란-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조에이트 (269)

[1361] 화합물 ID: 269



[1362]

[1363] 화합물 269은 1-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

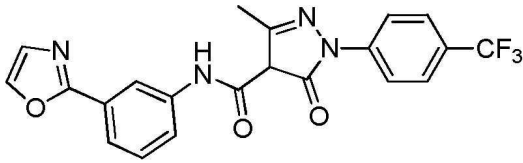
[1364] LCMS: (ESI) m/z 418.1 [M+H]⁺.

[1365] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[1366] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사

미드 (270)

[1367] 화합물 ID: 270



[1368]

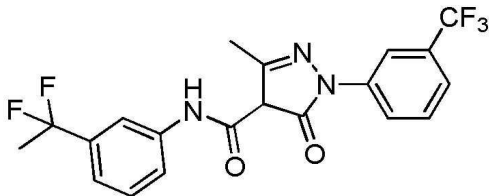
[1369] 화합물 270은 3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(옥사졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1370] LCMS: (ESI) m/z 428.9 [M+H]⁺.

[1371] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

[1372] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (271)

[1373] 화합물 ID: 271



[1374]

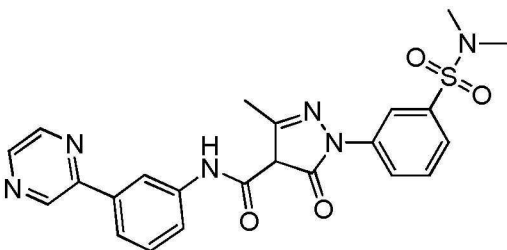
[1375] 화합물 271은 3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1376] LCMS: (ESI) m/z 426.3 [M+H]⁺.

[1377] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.86 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

[1378] 1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (272)

[1379] 화합물 ID: 272



[1380]

[1381] 화합물 272는 4-니트로페닐 1-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(피라진-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

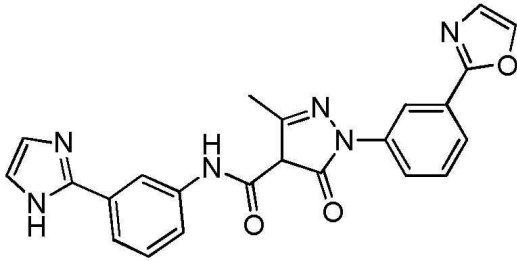
[1382] LCMS: (ESI) m/z 479.0 [M+H]⁺.

[1383] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆): δ : 10.75 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J

= 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (s, 3H).

[1384] *N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (279)

[1385] 화합물 ID: 279



[1386]

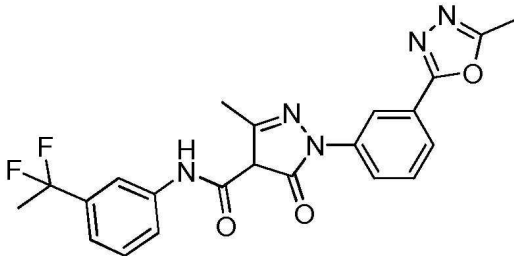
[1387] 화합물 279는 3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1*H*-이미다졸-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1388] LCMS: (ESI) m/z 427.0 $[M+H]^+$.

[1389] 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1390] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (280)

[1391] 화합물 ID: 280



[1392]

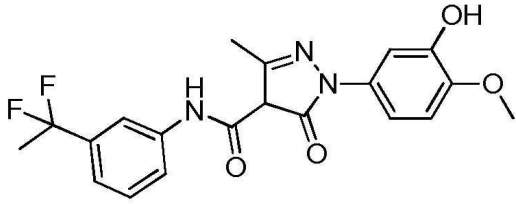
[1393] 화합물 280은 3-메틸-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1394] LCMS: (ESI) m/z 440.3 $[M+H]^+$.

[1395] 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.99 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1396] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (281)

[1397] 화합물 ID: 281



[1398]

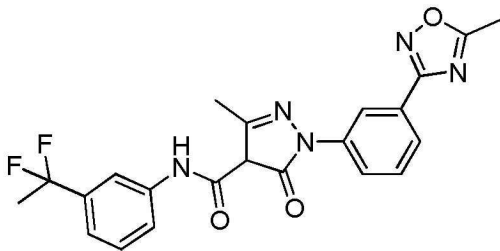
[1399] 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중 1-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (5.0 mg, 7.43 μmol , 1.0 eq)의 용액에 팔라듐 (5.00 mg, 황산 바륨 상 10% 순도)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 수소 (15 Psi) 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 분취-HPLC (컬럼: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; 이동상: [물(0.225%포름산)-ACN]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 3.00 mg (92% 수율)의 화합물 281을 백색 고체로 얻었다.

[1400] LCMS: (ESI) m/z 404.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1401] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.33 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[1402] N-벤질-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (282)

[1403] 화합물 ID: 282



[1404]

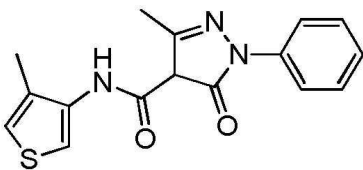
[1405] 화합물 282는 (4-니트로페닐)3-메틸-1-[3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1406] LCMS: (ESI) m/z : 440.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1407] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.87 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H).

[1408] 3-메틸-N-(4-메틸티오펜-3-일)-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (283)

[1409] 화합물 ID: 283



[1410]

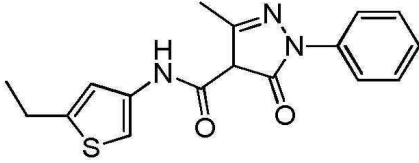
[1411] 화합물 283은 4-메틸티오펜-3-아민 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1412] LCMS: (ESI) m/z 314.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1413] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

[1414] *N*-(5-에틸티오펜-3-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (284)

[1415] 화합물 ID: 284



[1416]

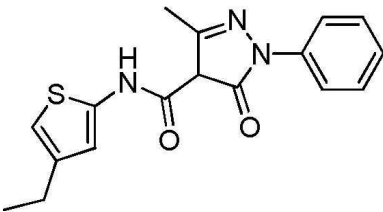
[1417] 화합물 284는 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 4-에틸티오펜-2-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1418] LCMS: (ESI) m/z 328.2 [M+H] $^+$.

[1419] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1420] *N*-(4-에틸티오펜-2-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (285)

[1421] 화합물 ID: 285



[1422]

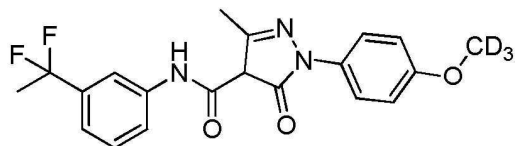
[1423] 화합물 285는 4-에틸티오펜-2-아민 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1424] LCMS: (ESI) m/z : 328.2 [M+H] $^+$.

[1425] $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.54 - 2.59 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1426] 3-(디메틸아미노)-1-(3-니트로페닐)프로프-2-엔-1-온 (286)

[1427] 화합물 ID: 286



[1428]

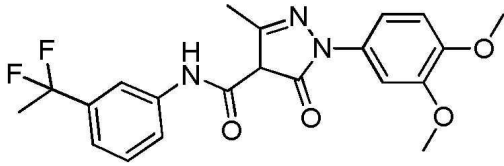
[1429] 화합물 286은 3-(디메틸아미노)-1-(3-니트로페닐)프로프-2-엔-1-온 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1430] LCMS: (ESI) m/z : 391.0 [M+H] $^+$.

[1431] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

[1432] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (287)

[1433] 화합물 ID: 287



[1434]

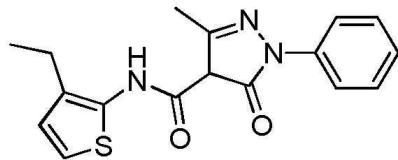
[1435] 화합물 287은 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1436] LCMS: (ESI) m/z 418.0 [M+H]⁺.

[1437] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1438] *N*-(3-에틸티오펜-2-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (288)

[1439] 화합물 ID: 288



[1440]

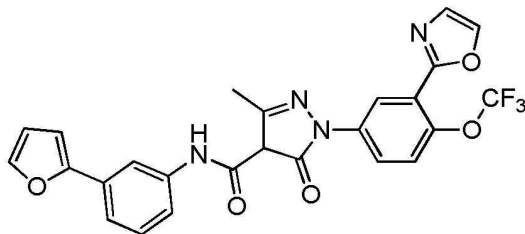
[1441] 화합물 288은 3-에틸티오펜-2-아민 및 3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1442] LCMS: (ESI) m/z : 328.1 [M+H]⁺

[1443] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.36 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 5H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1444] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (292)

[1445] 화합물 ID: 292



[1446]

[1447] 화합물 (Compoundn) 292는 3-메틸-1-(3-(옥사졸-2-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

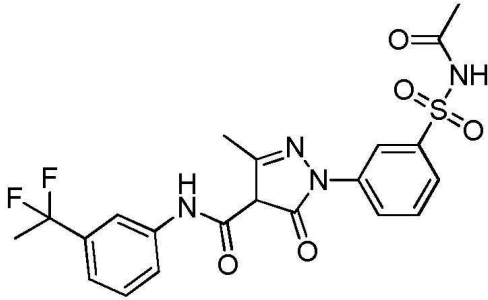
[1448] LCMS: (ESI) m/z 511.0 [M+H]⁺.

[1449] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.07 (s,

1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

[1450] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-N-(티아졸-2-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (293)

[1451] 화합물 ID: 293



[1452]

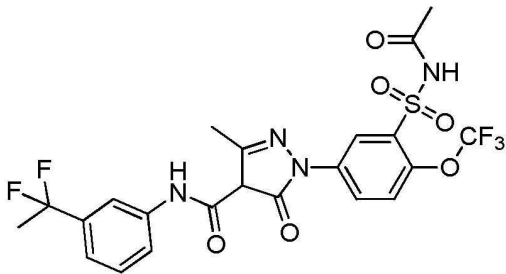
[1453] 화합물 293은 N-[3-(3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-1-일)페닐]설포닐아세트아미드 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린 으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1454] LCMS: (ESI) m/z : 479.0 $[M+H]^+$;

[1455] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.08 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H).

[1456] 1-(3-(N-아세틸설파모일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (294)

[1457] 화합물 ID: 294



[1458]

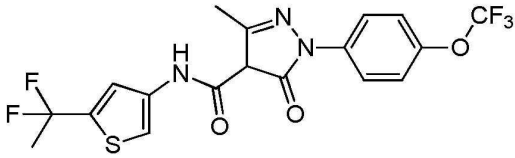
[1459] 화합물 294는 N-((5-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)아세트아미드 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1460] LCMS: (ESI) m/z : 563.0 $[M+H]^+$.

[1461] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[1462] N-(5-(1,1-디플루오로에틸)티오펜-3-일)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (295)

[1463] 화합물 ID: 295



[1464]

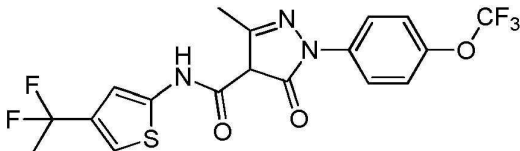
[1465] 화합물 295는 3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 5-(1,1-디플루오로에틸)티오펜-3-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1466] LCMS: (ESI) m/z : 448.0 [M+H]⁺.

[1467] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1468] *N*-(4-(1,1-디플루오로에틸)티오펜-2-일)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (296)

[1469] 화합물 ID: 296



[1470]

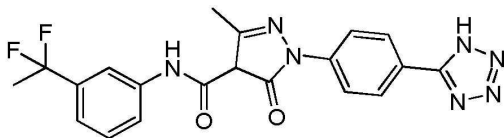
[1471] 화합물 296은 3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 5-(1,1-디플루오로에틸)티오펜-3-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1472] LCMS: (ESI) m/z : 448.0 [M+H]⁺.

[1473] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.41 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.94 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1474] 1-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (297)

[1475] 화합물 ID: 297



[1476]

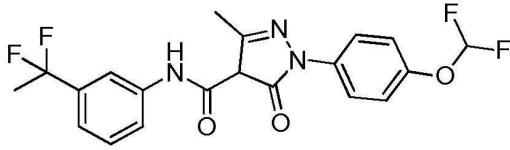
[1477] 메탄올 (10 mL) 중 *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]테트라졸-5-일]페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (15.0 mg, 25.9 μ mol, 1.0 *eq*)의 혼합물에 수산화팔라듐 (15.0 mg, 탄소상 10%)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (15 psi) 하에 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Kromasil 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 2.30 mg (19% 수율)의 화합물 297을 백색 고체로 얻었다.

[1478] LCMS: (ESI) m/z 426.1 [M+H]⁺.

[1479] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₆) δ : 8.18 (s, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1480] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (298)

[1481] 화합물 ID: 298



[1482]

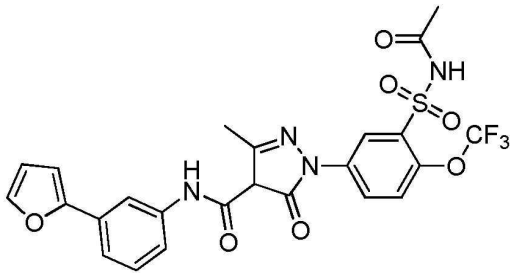
[1483] 화합물 298은 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1484] LCMS: (ESI) m/z : 424.2 [M+H]⁺.

[1485] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.92 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1486] 1-(3-(*N*-아세틸설파모일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-*N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (299)

[1487] 화합물 ID: 299



[1488]

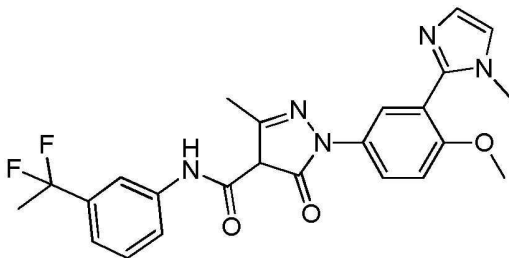
[1489] 화합물 299는 1-(3-(*N*-아세틸설파모일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(푸란-2-일)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1490] LCMS: (ESI) m/z : 565.0 [M+H]⁺.

[1491] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.41 (br s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 2.29 (s, 3 H), 1.95 (s, 3H).

[1492] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (300)

[1493] 화합물 ID: 300



[1494]

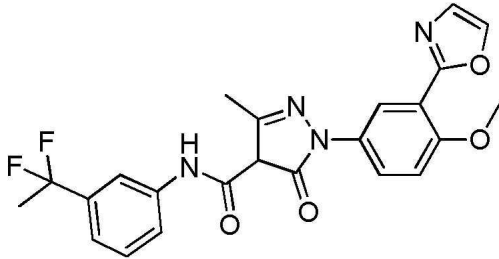
[1495] 화합물 300은 1-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1496] LCMS: (ESI) m/z 468.1 [M+H]⁺.

[1497] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.39 (s, 1H), 8.13 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H).

[1498] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (301)

[1499] 화합물 ID: 301



[1500]

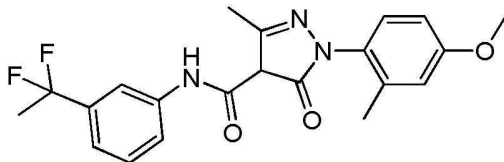
[1501] 화합물 301은 1-(4-메톡시-3-(옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1502] LCMS: (ESI) m/z 455.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1503] $^1\text{HNMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1504] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (302)

[1505] 화합물 ID: 302



[1506]

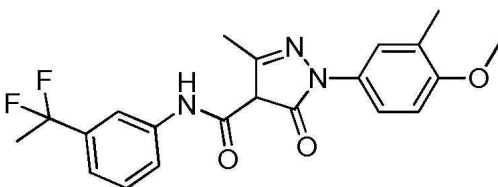
[1507] 화합물 302는 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1508] LCMS: (ESI) m/z 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1509] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1510] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (303)

[1511] 화합물 ID: 303



[1512]

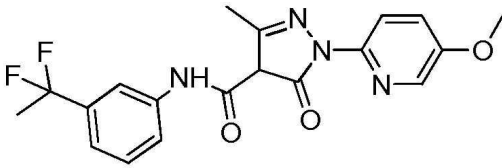
[1513] **화합물 303**은 1-(4-메톡시-3-메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1514] **LCMS:** (ESI) m/z 402.2 [M+H]⁺.

[1515] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1516] ***N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(5-메톡시피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (304)**

[1517] **화합물 ID: 304**



[1518]

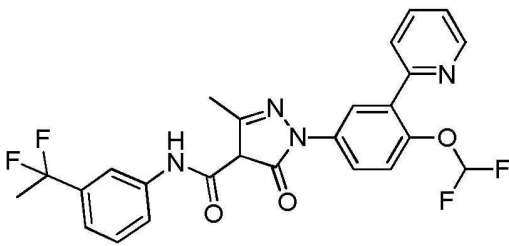
[1519] **화합물 304**는 1-(5-메톡시피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1520] **LCMS:** (ESI) m/z : 389.1 [M+H]⁺.

[1521] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.12 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.37- 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1522] ***N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (327)**

[1523] **화합물 ID: 327**



[1524]

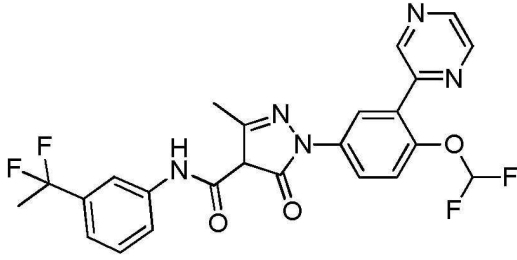
[1525] **화합물 320**은 1-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1526] **LCMS:** (ESI) m/z 500.9 [M+H]⁺.

[1527] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.96 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

[1528] ***N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-(디플루오로메톡시)-3-피라진-2-일-페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (328)**

[1529] 화합물 ID: 328



[1530]

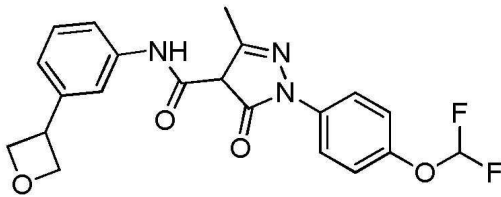
[1531] **화합물(Compound) 328**은 (4-니트로페닐) 1-[4-(디플루오로메톡시)-3-피라진-2-일-페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1532] **LCMS:** (ESI) m/z : 502.0 [M+H]⁺;

[1533] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.96 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1534] 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-*N*-[3-(옥세탄-3-일)페닐]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (329)

[1535] 화합물 ID: 329



[1536]

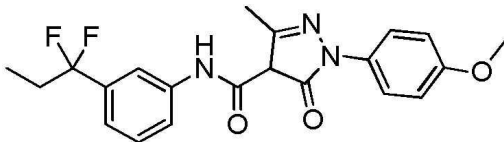
[1537] **화합물 329**는 3-(옥세탄-3-일)아닐린 및 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1538] **LCMS:** (ESI) m/z : 416.0 [M+H]⁺.

[1539] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.73 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9. Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).

[1540] *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (330)

[1541] 화합물 ID: 330



[1542]

[1543] **화합물 330**은 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린 및 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

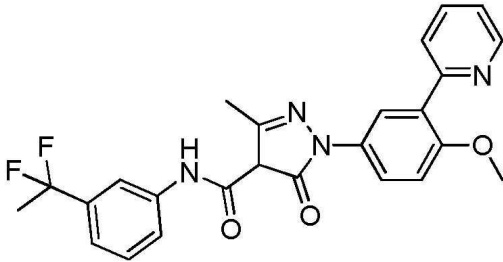
[1544] **LCMS:** (ESI) m/z : 401.9 [M+H]⁺.

[1545] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 0.92 (t, J

= 7.6 Hz, 3H).

[1546] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (331)

[1547] 화합물 ID: 331



[1548]

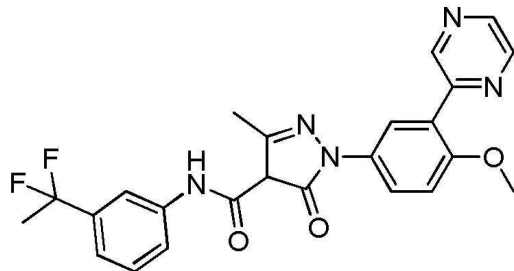
[1549] 화합물 331은 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1550] LCMS: (ESI) *m/z*: 465.0 [M+H]⁺.

[1551] ¹HNMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ: 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 4H), 7.76 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H).

[1552] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(피라진-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (332)

[1553] 화합물 ID: 332



[1554]

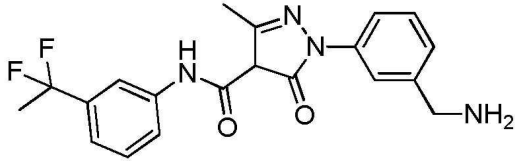
[1555] 화합물 332는 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(피라진-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1556] LCMS: (ESI) *m/z*: 466.0 [M+H]⁺.

[1557] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.86 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H).

[1558] 1-(3-(아미노메틸)페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (335)

[1559] 화합물 ID: 335



[1560]

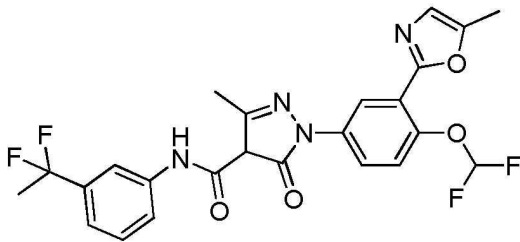
[1561] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 플라스크에 *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(3-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (60.0 mg, 72.3 μmol , 1.0 *eq*)를 첨가한 후 아세트니트릴 (1 mL)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 다음으로, 히드라진 수화물 (11.6 mg, 232 μmol , 3.2 *eq*)을 적가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 분취-HPLC: 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (0.05% 수산화 암모니아 v/v)-ACN]; B%: 15%-30%, 10분 로 정제하여 20.0 mg (72% 수율)의 화합물 335를 백색 고체로 얻었다.

[1562] LCMS: (ESI) m/z : 387.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1563] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.4 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1564] 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐)-3- 메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (336)

[1565] 화합물 ID: 336



[1566]

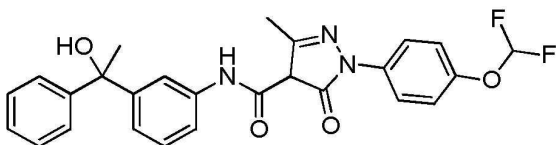
[1567] 화합물 336은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐) -3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1568] LCMS: (ESI) m/z 505.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1569] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 - 6.75 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1570] 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(3-(1-하이드록시-1- 페닐에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (337)

[1571] 화합물 ID: 337



[1572]

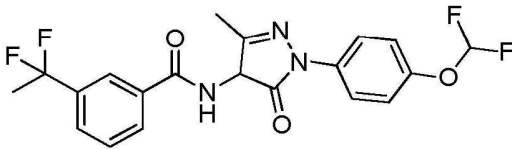
[1573] 화합물 337은 1-(3-아미노페닐)-1-페닐에탄올 및 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1574] LCMS: (ESI) m/z 502.0 [M+Na]⁺.

[1575] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

[1576] 3-(1,1-디플루오로에틸)-*N*-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-일)벤즈아미드 (341)의 합성

[1577] 화합물 ID: 341



[1578]

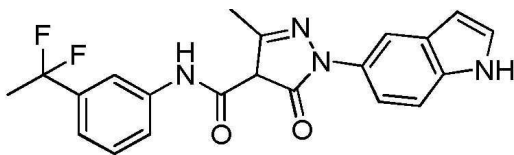
[1579] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-(1,1-디플루오로에틸)벤조산 (38.9 mg, 192 μ mol, 1.1 *eq*)을 첨가한 후 피리딘 (4.0 mL)을 첨가하였다. 이어서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디미드하이드로클로라이드 (39.4 mg, 206 μ mol, 1.2 *eq*)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 4-아미노-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (50.0 mg, 171 μ mol, 1.0 *eq*)을 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.225%FA) -ACN]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 25.0 mg (34% 수율)의 화합물 341를 백색 고체로 얻었다.

[1580] LCMS: (ESI) m/z 424.0 [M+H]⁺

[1581] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 - 6.66 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H).

[1582] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(1*H*-인돌-5-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (342)의 합성

[1583] 화합물 ID: 342



[1584]

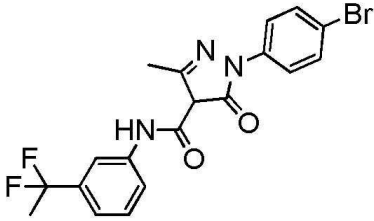
[1585] 메탄올 (5.0 mL) 중 *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(1-토실-1*H*-인돌-5-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (50.0 mg, 90.8 μ mol, 1.0 *eq*)의 용액에 수산화칼륨 (20.4 mg, 363 μ mol, 4.0 *eq*)을 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Shim-pack C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%:35%-65%,10분)로 정제하여 19.0 mg (44% 수율)의 화합물 342를 황색 고체로 얻었다.

[1586] LCMS: (ESI) m/z 397.0 [M+H]⁺.

[1587] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 0.6, 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.2 Hz, 3H).

[1588] 1-(4-브로모페닐)-*N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (344)의 합성

[1589] 화합물 ID: 344



[1590]

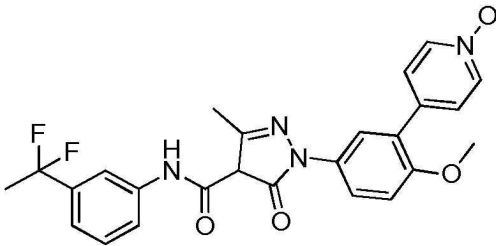
[1591] 화합물 344는 (4-니트로페닐) 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1592] LCMS: (ESI) m/z : 436.0 [M+H]⁺.

[1593] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

[1594] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-메톡시-3-(1-옥시도피리딘-1-이움-4-일)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (345)

[1595] 화합물 ID: 345



[1596]

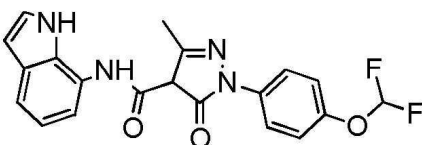
[1597] 아세트산 (0.50 mL) 중 화합물(Compound) 353 (20.0 mg, 41.9 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 과산화수소 (1.18 g, 10.4 mmol, 249 eq)를 첨가하였다. 반응물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 17%-47%,10분)로 정제하여 5.00 mg (24% 수율)의 화합물 345를 백색 고체로서 얻었다.

[1598] LCMS: (ESI) m/z 481.2 [M+H]⁺.

[1599] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1600] 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*-(1H-인돌-7-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (346)

[1601] 화합물 ID: 346



[1602]

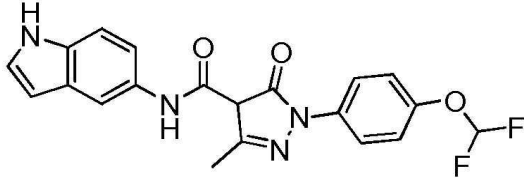
[1603] 화합물 346은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 1H-인돌-7-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1604] LCMS: (ESI) m/z 399.0 [M+H]⁺.

[1605] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.92 (br s, 2H), 7.94 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[1606] 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*-(1*H*-인돌-5-일)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (347)

[1607] 화합물 ID: 347



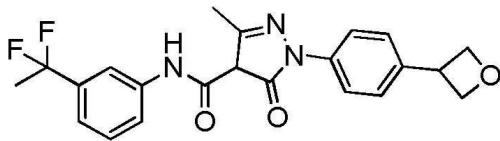
[1608] .
 [1609] 화합물 347은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 1*H*-인돌-5-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1610] LCMS: (ESI) m/z 399.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1611] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.97 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.27 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

[1612] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-1-[4-(옥세탄-3-일)페닐]-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (348)

[1613] 화합물 ID: 348



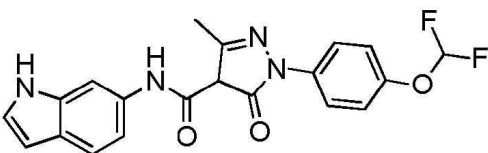
[1614] .
 [1615] 화합물 348은 4-니트로페닐 3-메틸-1-(4-(옥세탄-3-일)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1616] LCMS: (ESI) m/z : 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1617] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 6.0, 8.4$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[1618] 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*-(1*H*-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (349)

[1619] 화합물 ID: 349



[1620] .
 [1621] 화합물 349는 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 1*H*-인돌-6-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

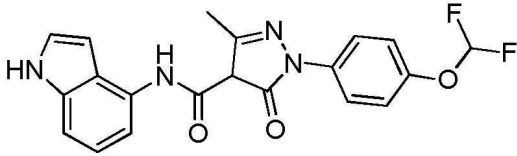
[1622] LCMS: (ESI) m/z 399.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1623] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.97 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.44

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1624] 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(1*H*-인돌-4-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (350)의 합성

[1625] 화합물 ID: 350



[1626]

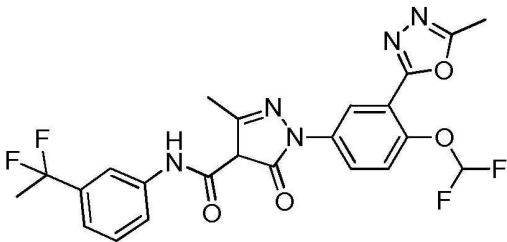
[1627] 화합물 350은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 1*H*-인돌-4-아민으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1628] LCMS: (ESI) m/z 399.0 [M+H]⁺.

[1629] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.15 (br s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 0.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.33 (s, 43H), 2.57 (s, 5H)

[1630] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (351)

[1631] 화합물 ID: 351



[1632]

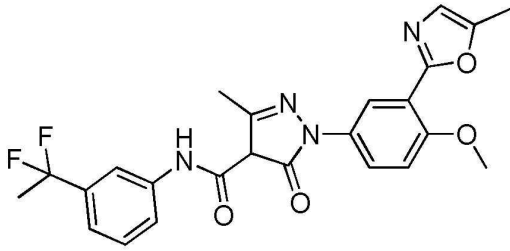
[1633] 화합물 351은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일) 페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1634] LCMS: (ESI) m/z 506.0 [M+H]⁺.

[1635] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 1.93 (t, $J = 18.2$ Hz, 3H)

[1636] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (352)

[1637] 화합물 ID: 352



[1638]

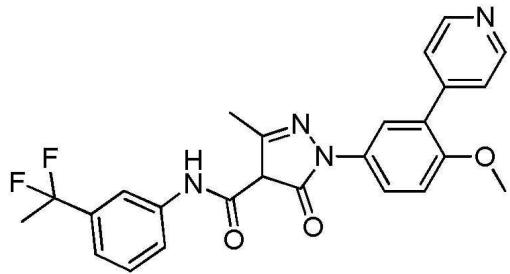
[1639] 화합물 352는 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(5-메틸옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1640] LCMS: (ESI) m/z : 469.0 $[M+H]^+$.

[1641] 1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1642] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1643] 화합물 ID: 353



[1644]

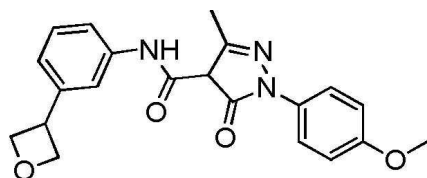
[1645] 화합물 353은 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1646] LCMS: (ESI) m/z 465.1 $[M+H]^+$.

[1647] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 8.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.94 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1648] 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-*N*-[3-(옥세탄-3-일)페닐]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (354)

[1649] 화합물 ID: 354



[1650]

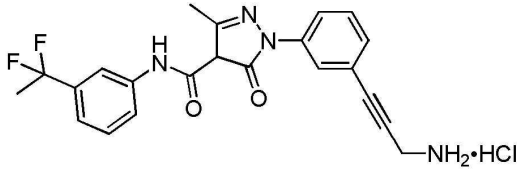
[1651] 화합물 354는 3-(옥세탄-3-일)아닐린 및 1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1652] LCMS: (ESI) m/z : 380.2 $[M+H]^+$.

[1653] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.75 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[1654] 1-(3-(3-아미노프로프-1-인-1-일)페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (413)

[1655] 화합물 ID: 413



[1656]

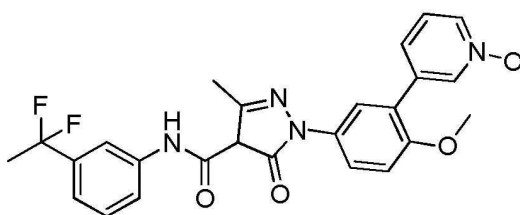
[1657] 자기 교반 막대가 장착된 4 mL 원형 실린더 플라스크에 *tert*-부틸 (3-(3-(4-((3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)페닐)프로프-2-인-1-일)카르바메이트 (80 mg, 조절)를 첨가한 후 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 그 다음, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 4 mL의 물로 켄칭하고, 포화 수성 중탄산나트륨에 의해 pH 값을 7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 세척하고 수성 상을 동결건조에 의해 건조시켰다. 수득된 황색 고체를 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 19%-39%, 9분)로 정제하여 2.3 mg (3% 수율)의 413를 황색 고체로서 얻었다.

[1658] LCMS: (ESI) m/z 411.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1659] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.91 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1660] N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-메톡시-3-(1-옥시도피리딘-1-이움-3-일)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (340)

[1661] 화합물 ID: 340



[1662]

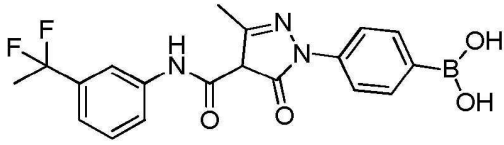
[1663] 자기 교반 막대 및 환류 콘덴서가 장착된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 320 (30.0 mg, 63.4 μmol , 1.0 eq)을 첨가한 다음, 아세트산 (500 μL)을 첨가하였다. 이어서, 이산화수소 (590 mg, 5.20 mmol, 30% 순도, 209 eq)를 25°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 분취 HPLC: (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 24%-54%, 10분)로 정제하여 2.50 mg (8% 수율)의 화합물 340을 백색 고체로 얻었다.

[1664] LCMS: (ESI) m/z : 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1665] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1666] (4-(4-((3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)페닐)보론산 (421)의 합성

[1667] 화합물 ID: 421



[1668]

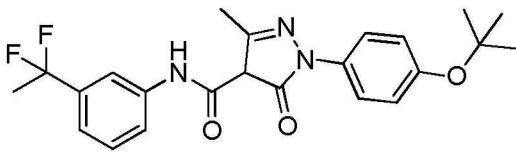
[1669] 아세트니트릴 (3.0 mL) 중 *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (270 mg, 559 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 염산 (6 M, 3.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 50°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25* 10 μm ; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 28%-58%, 10분)로 정제하여 15.0 mg (7% 수율)의 화합물 421을 분홍색 고체로 얻었다.

[1670] LCMS: (ESI) m/z 401.9 [M+H]⁺.

[1671] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.97 - 7.75 (m, 3H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 3H), 1.93 (t, *J* = 18.2 Hz, 3H)

[1672] 1-(4-(*tert*-부톡시)페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (324)

[1673] 화합물 ID: 324



[1674]

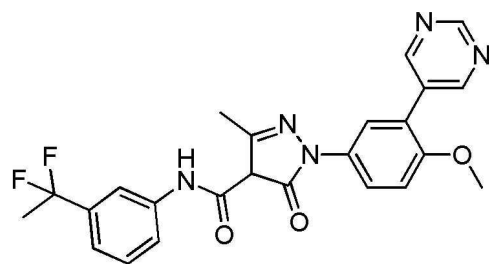
[1675] 화합물 324는 4-니트로페닐 1-(4-(*tert*-부톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1676] LCMS: (ESI) m/z : 430.0 [M+H]⁺.

[1677] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1678] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(피리미딘-5-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (323)

[1679] 화합물 ID: 323



[1680]

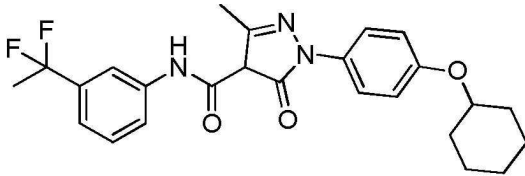
[1681] 화합물 323은 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(피리미딘-5-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1682] LCMS: (ESI) m/z : 466.1 [M+H]⁺.

[1683] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1684] 1-[4-(사이클로헥스옥시)페닐]-*N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (322)

[1685] 화합물 ID: 322



[1686]

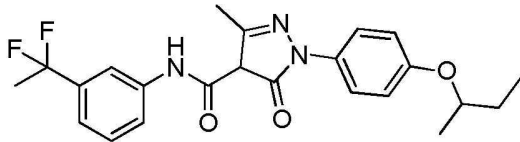
[1687] 화합물 322는 (4-니트로페닐) 1-[4-(사이클로헥스옥시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1688] LCMS: (ESI) m/z 456.2 [M+H]⁺.

[1689] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.03 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 1H).

[1690] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(4-*sec*-부톡시페닐)-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (321)

[1691] 화합물 ID: 321



[1692]

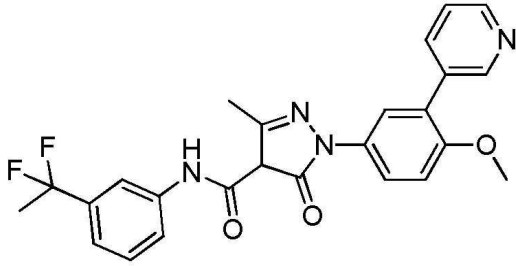
[1693] 화합물 321은 (4-니트로페닐) 3-메틸-5-옥소-1-(4-*sec*-부톡시페닐)-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1694] LCMS: (ESI) m/z 430.2 [M+H]⁺.

[1695] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 73.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1696] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(피리딘-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-*H*-피라졸-4-카르복사미드 (320)

[1697] 화합물 ID: 320



[1698]

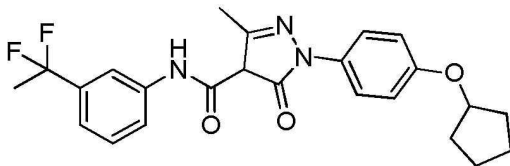
[1699] **화합물 320**은 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(피리딘-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1700] **LCMS:** (ESI) m/z : 465.1 [M+H]⁺.

[1701] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (td, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.93 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1702] 1-[4-(사이클로펜트옥시)페닐]-*N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (319)

[1703] 화합물 ID: 319



[1704]

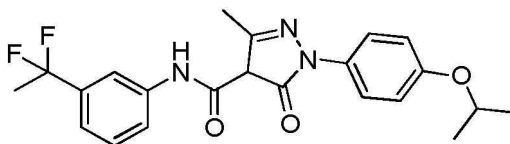
[1705] **화합물 319**는 (4-니트로페닐) 1-[4-(사이클로펜트옥시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[1706] **LCMS:** (ESI) m/z 442.2 [M+H]⁺.

[1707] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.90 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 5H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H).

[1708] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(4-이소프로폭시페닐)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (318)

[1709] 화합물 ID: 318



[1710]

[1711] **화합물 318**은 (4-니트로페닐) 1-(4-이소프로폭시페닐)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

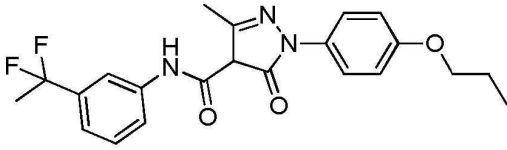
[1712] **LCMS:** (ESI) m/z 416.0 [M+H]⁺.

[1713] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, J =

7.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

[1714] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(4-프로폭시페닐)-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (317)

[1715] 화합물 ID: 317



[1716]

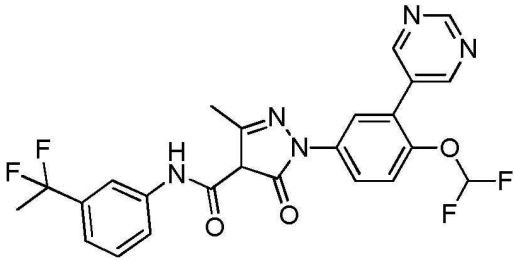
[1717] 화합물 317은 (4-니트로페닐) 3-메틸-5-옥소-1-(4-프로폭시페닐)-4*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1718] LCMS: (ESI) m/z 416.3 [M+H]⁺.

[1719] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1720] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리미딘-5-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (316)

[1721] 화합물 ID: 316



[1722]

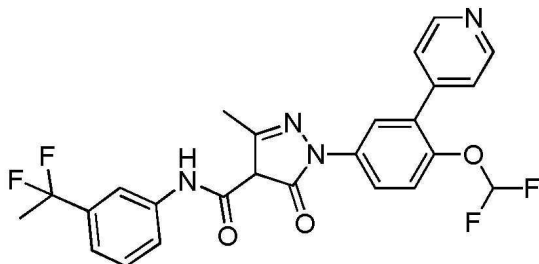
[1723] 화합물 316은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리미딘-5-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1724] LCMS: (ESI) m/z : 502.1 [M+H]⁺.

[1725] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H).

[1726] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (315)

[1727] 화합물 ID: 315



[1728]

[1729] 화합물 315는 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1730] LCMS: (ESI) m/z : 501.1 [M+H]⁺.

[1731] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.90(m, 2H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.0 Hz, 3H).

[1732] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (314)

[1733] 화합물 ID: 314



[1734]

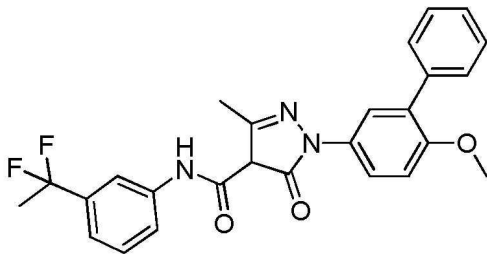
[1735] 화합물 314는 4-니트로페닐 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1736] LCMS: (ESI) m/z : 406.1 [M+H]⁺.

[1737] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.90 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1738] *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(4-메톡시-3-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (313)

[1739] 화합물 ID: 313



[1740]

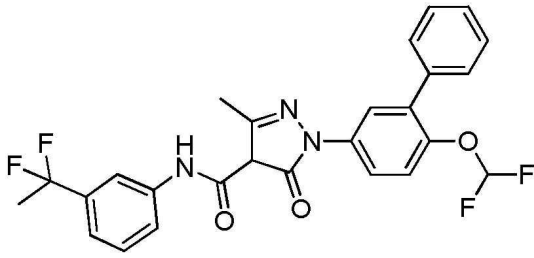
[1741] 화합물 313은 (4-니트로페닐) 1-(4-메톡시-3-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1742] LCMS: (ESI) m/z 464.0 [M+H]⁺.

[1743] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.91 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3H).

[1744] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(6-(디플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (312)

[1745] 화합물 ID: 312



[1746]

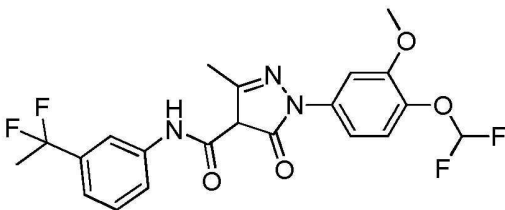
[1747] **화합물 312**는 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1748] LCMS: (ESI) m/z : 500.1 [M+H]⁺.

[1749] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H).

[1750] 1-(디플루오로에틸)페닐]-1-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시-페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (311)

[1751] 화합물 ID: 311



[1752]

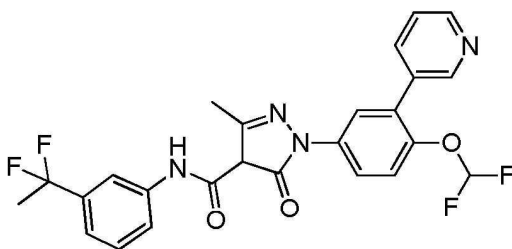
[1753] **화합물 311**은 (4-니트로페닐) 1-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시-페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1, 1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1754] LCMS: (ESI) m/z 454.1 [M+H]⁺.

[1755] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 6.79 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.94 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H).

[1756] N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (310)

[1757] 화합물 ID: 310



[1758]

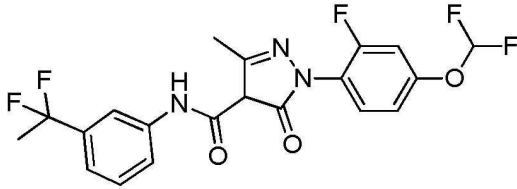
[1759] **화합물 310**은 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1, 1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1760] LCMS: (ESI) m/z 501.1 $[M+H]^+$.

[1761] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.80 (s, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.87 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 13.2$ Hz, 3H).

[1762] *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (309)

[1763] 화합물 ID: 309



[1764]

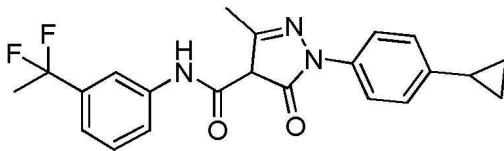
[1765] 화합물 309는 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1766] LCMS: (ESI) m/z : 442.1 $[M+H]^+$.

[1767] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 6.82 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[1768] 1-(4-사이클로프로필페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (308)

[1769] 화합물 ID: 308



[1770]

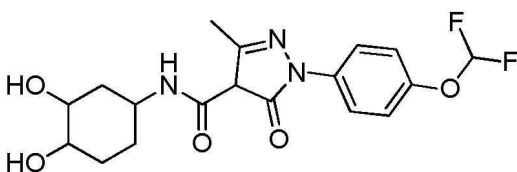
[1771] 화합물 308은 4-니트로페닐 1-(4-사이클로프로필페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1772] LCMS: (ESI) m/z : 398.1 $[M+H]^+$.

[1773] 1H NMR: (400MHz, MeOD- d_4) δ : 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (t, $J = 18.4$ Hz, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.74 - 0.72 (m, 2H).

[1774] 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-디하이드록시사이클로헥실)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (307)

[1775] 화합물 ID: 307



[1776]

[1777] 디클로로메탄 (1 mL) 중 *N*-(3,4-비스((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-

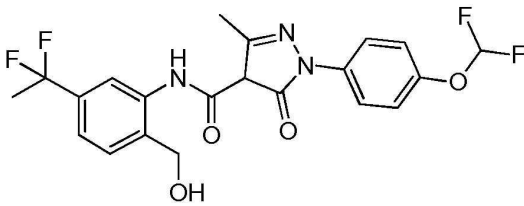
3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (40.0 mg, 59.6 μ mol, 1.0 *eq*)의 용액에 염화수소/메탄올 (4 M, 59 μ L, 4.0 *eq*)을 0°C에서 적가한 다음, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 갈색 고체를 얻었다. 고체를 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.1% 트리플루오로아세트산)-ACN];B%: 10%-40%,9분)로 정제하여 19.0 mg (80% 수율)의 화합물 **307**을 백색 고체로 얻었다.

[1778] LCMS: (ESI) m/z 398.2 [M+H]⁺.

[1779] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 4.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.71 (dt, *J* = 3.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.70 (m, 2H), 1.52 - 1.61 (m, 1H).

[1780] *N*-(5-(1,1-디플루오로에틸)-2-(하이드록시메틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (306)

[1781] 화합물 ID: 306



[1782]

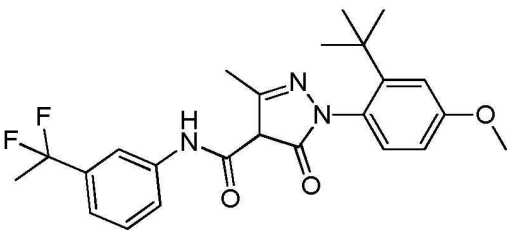
[1783] 염산/메탄올 (4 M, 5 mL) 중 *N*-[2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (80.0 mg, 141 μ mol, 1.0 *eq*)의 용액을 5°C에서 5분 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Luna C18 150*25 5 μ ; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B%: 46%-66%,7.8분)로 정제하여 30 mg (45% 수율)의 화합물 **306**을 백색 고체로서 얻었다.

[1784] LCMS: (ESI) m/z 454.1 [M+H]⁺.

[1785] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.36 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 6.89 (t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H).

[1786] 1-(2-(*tert*-부틸)-4-메톡시페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (305)

[1787] 화합물 ID: 305



[1788]

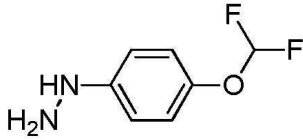
[1789] 화합물 **305**는 4-니트로페닐 1-(2-(*tert*-부틸)-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1790] LCMS: (ESI) m/z 444.2 [M+H]⁺.

[1791] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95- 6.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H).

[1792] 298의 합성

[1793] 단계 1: (4-(디플루오로메톡시)페닐)히드라진 (298-A)의 합성

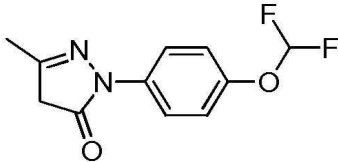


[1794]

[1795] 298-A는 4-(디플루오로메톡시)아닐린으로부터 일반 절차 I을 통하여 수득하였다.

[1796] LCMS: (ESI) m/z : 175.1 [M+H]⁺.

[1797] 단계 2: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (298-B)의 합성

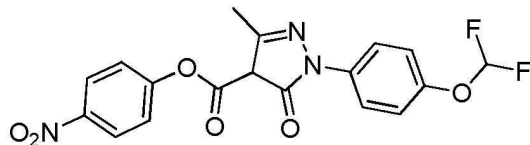


[1798]

[1799] 298-B는 298-A로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[1800] LCMS: (ESI) m/z : 241.2 [M+H]⁺.

[1801] 단계 3: 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (298-C)의 합성



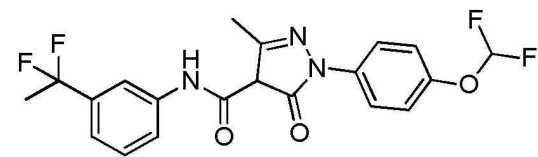
[1802]

[1803] 298-C는 298-B로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[1804] LCMS: (ESI) m/z : 406.0 [M+H]⁺.

[1805] 단계 4: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (298)의 합성

[1806] 화합물 ID: 298



[1807]

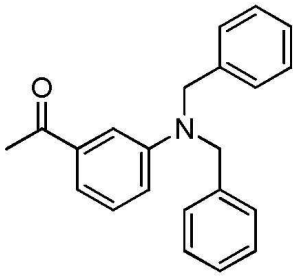
[1808] 298은 298-C 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1809] LCMS: (ESI) m/z : 424.2 [M+H]⁺.

[1810] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7.90 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 72.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.92 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H).

[1811] 409의 합성

[1812] 단계 1: 1-(3-(디벤질아미노)페닐)에타논 (409-A)의 합성



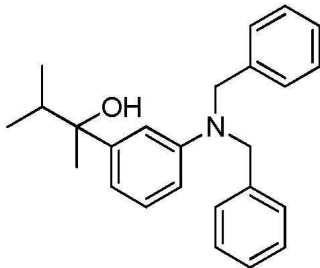
[1813]

[1814] 아세트니트릴 (150 mL) 중 1-(3-아미노페닐)에타논 (10.0 g, 74.0 mmol, 1.0 eq), 브로모메틸벤젠 (31.6 g, 185 mmol, 2.5 eq) 및 탄산칼륨 (30.7 g, 222 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 70°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (250 mL)로 희석하고 에틸아세테이트 (150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 10/1)로 정제하여 16.0g (69% 수율)의 409-A를 황색 고체로 수득하였다.

[1815] LCMS: (ESI) m/z : 316.1 [M+H]⁺.

[1816] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 7.25 - 7.15 (m, 13H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

[1817] 단계 2: 2-(3-(디벤질아미노)페닐)-3-메틸부탄-2-올 (409-B)의 합성

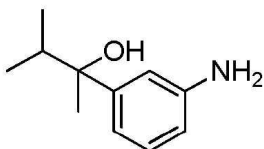


[1818]

[1819] 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 409-A (7.00 g, 22.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 이소프로필마그네슘 브로마이드 (3 M, 22.2 mL, 3.0 eq)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (200 mL)을 첨가하여 켄칭하고 에틸아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 80/1)로 정제하여 3.70 g (38% 수율)의 409-B를 황색 오일로 얻었다.

[1820] LCMS: (ESI) m/z : 360.3 [M+H]⁺.

[1821] 단계 3: 2-(3-아미노페닐)-3-메틸부탄-2-올 (409-C)의 합성



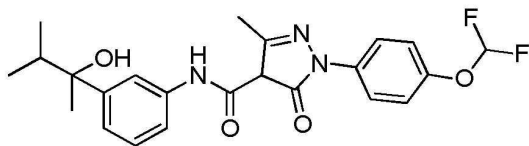
[1822]

[1823] 메탄올 (50 mL) 중 409-B (3.70 g, 8.44 mmol, 1.0 eq)의 용액에 팔라듐 (200 mg, 탄소 상 10% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 (50 psi) 하에 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 650 mg (42% 수율)의 409-C를 담황색 고체로 얻었다.

[1824] LCMS: (ESI) m/z : 180.1 $[M+H]^+$.

[1825] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ : 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 3.68 (br s, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[1826] 단계 4: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(3-(2-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (409-D)의 합성

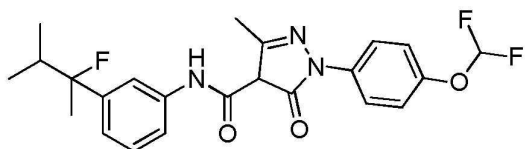


[1827] .
 [1828] 409-D는 409-C 및 298-C로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1829] LCMS: (ESI) m/z : 446.1 $[M+H]^+$.

[1830] 단계 5: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(2-(2-플루오로-3-메틸부탄-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (409)의 합성

[1831] 화합물 ID: 409



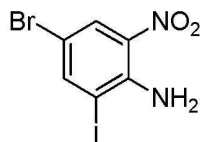
[1832] .
 [1833] 디클로로메탄 (5 mL) 중 409-D (0.160 g, 320 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (103 mg, 639 μ mol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세트오닐릴]; B%: 55%-85%, 10분)로 정제하여 21.0 mg (14% 수율)의 409를 황색 고체로 얻었다.

[1834] LCMS: (ESI) m/z : 448.0 $[M+H]^+$.

[1835] 1H NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$) δ : 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[1836] 408의 합성

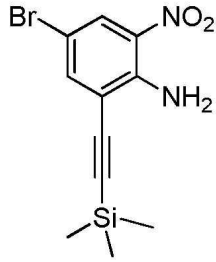
[1837] 단계 1: 4-브로모-2-요오도-6-니트로-아닐린 (408-A)의 합성



[1838] .
 [1839] 아세트산 (48 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (8.00 g, 36.9 mmol, 1.0 eq)의 용액을 80°C로 가열하였다. 그 다음, *N*-요오도석신이미드 (12.4 g, 55.3 mmol, 1.5 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이를 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (100 mL)로 켄칭하고 포화 탄산나트륨 (60 mL) 용액으로 중화시켰다. 혼합물을 에틸아세테이트 (60 mL x 3)로 추출하고 유기층을 포화 탄산나트륨 (100 mL) 용액, 물 (3 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 408-A 14.0 g (조질)의 408-A를 갈색 고체로 얻었다.

[1840] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H).

[1841] 단계 2: 4-브로모-2-니트로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)아닐린 (408-B)의 합성

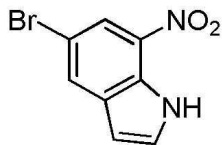


[1842]

[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (819 mg, 1.17 mmol, 0.050 eq), 요오드화 구리 (I) (222 mg, 1.17 mmol, 0.05 eq) 및 트리에틸아민 (11.80 g, 117 mmol, 5.0 eq)를 테트라하이드로푸란 (80 mL) 중 408-A (8.00 g, 23.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 그 다음, 에티닐(트리메틸)실란 (2.75 g, 28.0 mmol, 1.2 eq)을 혼합물에 적가하였다. 이를 질소 하에 3시간 동안 25°C에서 교반하였다. 2개의 배치를 합하고, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 1/0)로 정제하여 8.76 g (조질)의 408-B를 황색 고체로 얻었다.

[1844] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 2H), 0.30 (s, 9H).

[1845] 단계 3: 5-브로모-7-니트로-1H-인돌 (408-C)



[1846]

칼륨 tert-부톡사이드 (3.12 g, 27.8 mmol, 2.0 eq)를 1-메틸-2-피롤리디논 (40 mL) 중 408-B (4.35 g, 13.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 이를 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고 염산 (1 M)으로 pH를 7로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 에틸 아세트산 (100 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 물 (300 mL x 3) 및 염수 (300 mL)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 4.36 g (조질)의 408-C 갈색 고체로 얻었다.

[1848] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.09 (br s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz, 1H).

[1849] 단계 4: 1-(7-니트로-1H-인돌-5-일)에타논 (408-D)의 합성



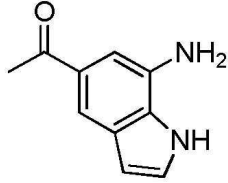
[1850]

디옥산 (60 mL) 중 408-C (2.00 g, 8.30 mmol, 1.0 eq), 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (8.99 g, 24.9 mmol, 3.0 eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (959 mg, 830 μmol , 0.10 eq), 염화리튬 무수물 (1.06 g, 24.9 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 염산 (60 mL, 1 M)을 혼합물에 첨가하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세트산 (60 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 물 (200 mL x 3) 및 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0 내지 3/1)로 정제하여 1.70 g (85% 수율)의 408-D

를 갈색 고체로 얻었다.

[1852] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 10.15 (br s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

[1853] 단계 5: 1-(7-아미노-1*H*-인돌-5-일)에탄논 (408-E)의 합성



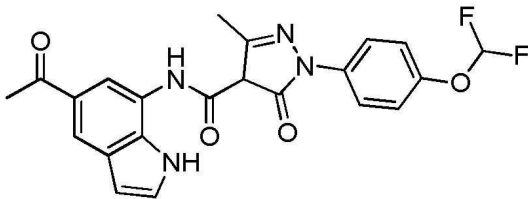
[1854]

[1855] 팔라듐 (20.0 mg, 탄소 상 10% 순도)을 메탄올 (3 mL) 중 408-D (200 mg, 980 μmol , 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 이것을 수소 (15 psi) 하에 10분 동안 25°C에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 130 mg (65% 수율)의 408-E를 갈색 오일로 얻었다.

[1856] LCMS: (ESI) m/z : 175.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1857] 단계 6: *N*-(5-아세틸-1*H*-인돌-7-일)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (408)의 합성

[1858] 화합물 ID: 408



[1859]

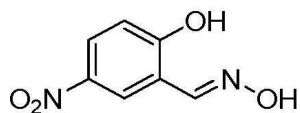
[1860] 408은 408-E 및 298-C로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1861] LCMS: (ESI) m/z : 441.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1862] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[1863] 407의 합성

[1864] 단계 1: (E)-2-하이드록시-5-니트로벤즈알데하이드 옥심 (407-A)의 합성

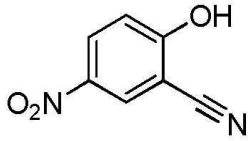


[1865]

[1866] 자기 교반 막대 및 환류 콘덴서가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-하이드록시-5-니트로-벤즈알데하이드 (25.0 g, 150 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 에탄올 (300 mL)을 첨가하였다. 이어서, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (52.0 g, 748 mmol, 5.0 eq), 피리딘 (23.7 g, 299 mmol, 2.0 eq)을 25°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 60°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트 (1 L)와 염산 (800 mL, 1 M) 사이에 분배하였다. 에틸아세테이트 층을 염산 (400 mL, 1 M), 물 (2 x 300 mL) 및 염수 (400 mL)로 다시 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 54.9 g (94% 수율)의 188-A를 황색 고체로 얻었다.

[1867] LCMS: (ESI) m/z : 183.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1868] 단계 2: 2-하이드록시-5-니트로벤조니트릴 (407-B)의 합성

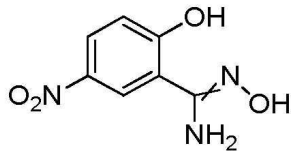


[1869]

[1870] 자기 교반 막대가 장착된 1 L 둥근 바닥 플라스크에 407-A, 트리페닐포스핀 (83.8 g, 319 mmol, 2.5 eq)을 첨가한 후 디클로로메탄 (600 mL)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 다음으로, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (64.6 g, 319 mmol, 2.5 eq)를 적가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 수산화나트륨 용액 (1 M, 2 L)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 수산화나트륨 (1 M, 500 mL)으로 다시 세척하였다. 염산 (6 M)으로 합한 수성층의 pH를 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸아세테이트 (700 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (600 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 22.0 g (94% 수율)의 407-B를 황색 고체로 얻었다.

[1871] LCMS: (ESI) m/z : 164.9 [M+H]⁺.

[1872] 단계 3: N',2-디하이드록시-5-니트로벤조이미다미드 (407-C)의 합성

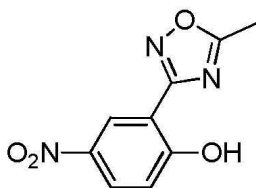


[1873]

[1874] 자기 교반 막대 및 환류 콘덴서가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 407-B (15.0 g, 81.9 mmol, 1.0 eq), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (28.5 g, 410 mmol, 5.0 eq)를 첨가한 후 에탄올 (150 mL)을 첨가하였다. 이어서, 물 (150 mL) 중 탄산나트륨 (43.4 g, 409.55 mmol, 5.0 eq)의 용액을 25°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 75°C로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (1 L)에 용해시키고 염산 용액 (6 M)으로 혼합물의 pH를 2로 조정하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염산 용액 (2 M, 200 mL)으로 세척하고, 합한 수성층을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메탄올 (100 mL)에 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 28.0 g (조질)의 407-C를 황색 고체로 얻었다.

[1875] LCMS: (ESI) m/z : 198.0 [M+H]⁺.

[1876] 단계 4: 2-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4-니트로페놀 (407-D)의 합성

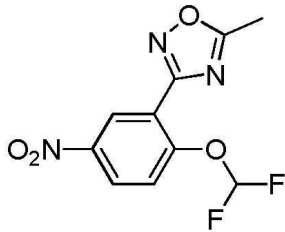


[1877]

[1878] 자기 교반 막대 및 환류 콘덴서가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 407-C (14.0 g, 71.01 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 아세트산 산화물 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (150 mL) 및 에틸아세테이트 (50 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 2/1에서 1/2로)로 정제하여 4.70 g (22% 수율)의 407-D를 황색 고체로 얻었다.

[1879] LCMS: (ESI) m/z : 222.0 [M+H]⁺.

[1880] 단계 5: 3-(2-(디플루오로메톡시)-5-니트로페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (407-E)의 합성

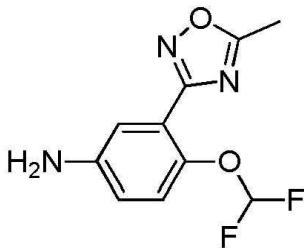


[1881]

[1882] 자기 교반 막대가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 407-D (4.50 g, 14.7 mmol, 1.0 eq), 탄산나트륨 (3.11 g, 29.3 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 다음 디메틸포름아미드 (100 mL)를 첨가하였다. 다음으로 (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시나트륨 (4.47 g, 29.3 mmol, 2.0 eq)을 25°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (100 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 에틸아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1)로 정제하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 에틸아세테이트 (30 mL) 및 물 (30 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 용액 (2 M)으로 혼합물의 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1.00 g (24% 수율)의 407-E를 황색 고체로 얻었다.

[1883] LCMS: (ESI) m/z : 272.0 [M+H]⁺.

[1884] 단계 6: 4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린 (407-F)의 합성

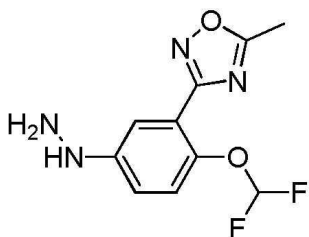


[1885]

[1886] 자기 교반 막대 및 환류 콘덴서가 장착된 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 407-E (700 mg, 2.49 mmol, 1.0 eq), 철 (696 mg, 12.5 mmol, 5.0 eq), 염화암모늄 (666 mg, 12.5 mmol, 5.0 eq)을 첨가한 다음 에탄올 (20 mL), 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (30 mL)과 에틸아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (3 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 540 mg (87.36% 수율)의 407-F를 갈색 고체로 얻었다.

[1887] LCMS: (ESI) m/z : 222.3 [M-F]⁺.

[1888] 단계 7: 3-(2-(디플루오로메톡시)-5-히드라지닐페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (407-G)의 합성

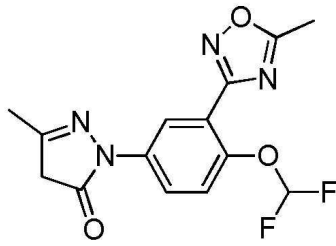


[1889]

[1890] 407-G는 407-F로부터 일반 절차 I을 통하여 수득하였다.

[1891] LCMS: (ESI) m/z : 257.1 [M+H]⁺.

[1892] 단계 8: 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (407-H)의 합성

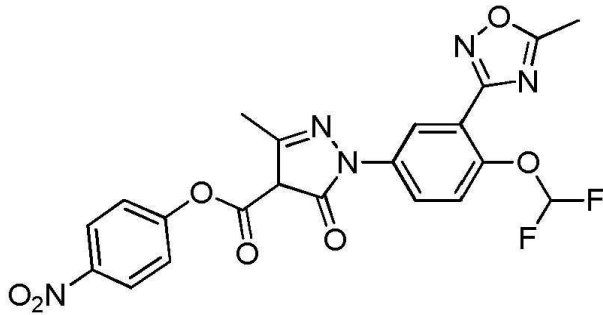


[1893]

[1894] 407-H는 407-G로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[1895] LCMS: (ESI) m/z : 323.0 [M+H]⁺.

[1896] 단계 9: 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (407-I)의 합성



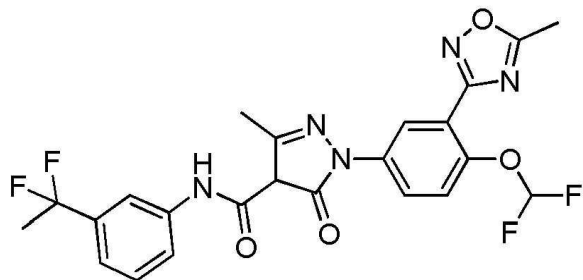
[1897]

[1898] 407-I는 407-H로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[1899] LCMS: (ESI) m/z : 488.0 [M+H]⁺.

[1900] 단계 10: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (407)의 합성

[1901] 화합물 ID : 407



[1902]

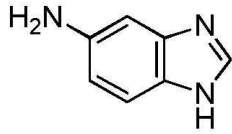
[1903] 407은 407 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1904] LCMS: (ESI) m/z : 506.0 [M+H]⁺.

[1905] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.92-7.94 (m, 2 H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 6.93 (t, $J=74.0$ Hz, 1 H), 2.67 (d, $J=17.6$ Hz, 6 H), 1.93 (t, $J=18.4$ Hz, 3 H).

[1906] 405의 합성

[1907] 단계 1: 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-아민 (405-A)의 합성



[1908]

[1909] 자기 교반 막대가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-니트로-1*H*-벤즈이미다졸 (10.0 g, 61.3 mmol, 1.0 eq)을 첨가한 다음 에탄올 (100 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 이어서, 염화암모늄 (16.4 g, 307 mmol, 5.0 eq) 및 철 분말(17.1 g, 307 mmol, 5.0 eq)을 25℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 C-18 역상 컬럼 (수산화 암모늄)으로 정제하여 6.20 g (74% 수율)의 405-A를 적색 고체로 얻었다.

[1910] LCMS: (ESI) *m/z*: 134.3 [M+H]⁺.

[1911] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.13 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J*₁, *J*₂ = 2.0, 8.4 Hz, 1H).

[1912] 단계 2: 5-히드라지닐-1*H*-벤조[*d*]이미다졸 (405-B)의 합성

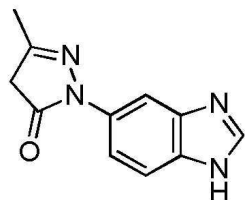


[1913]

[1914] 405-B는 405-A로부터 일반 절차 I를 통하여 수득하였다.

[1915] LCMS: (ESI) *m/z*: 149.1 [M+H]⁺.

[1916] 단계 3: 1-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (405-C)의 합성

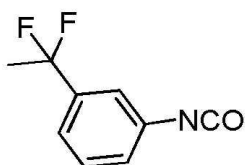


[1917]

[1918] 405-C는 405-B로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다

[1919] LCMS: (ESI) *m/z*: 215.1 [M+H]⁺.

[1920] 단계 4: 1-(1,1-디플루오로에틸)-3-이소시아네이트벤젠 (405-D)의 합성

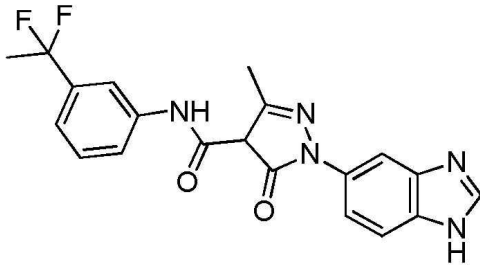


[1921]

[1922] 디클로로메탄 (15 mL) 중 트리포스젠 (755 mg, 2.55 mmol, 0.40 eq)의 현탁액에 디클로로메탄 (5 mL) 중 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린 (1.00 g, 6.36 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민 (400 mg, 3.95 mmol, 6.2e-1 eq)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여 1.17 g (92% 수율)의 405-D를 디클로로메탄 중 갈색 액체 (20 mL)로 얻었다.

[1923] 단계 5: 1-(1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (405)의 합성

[1924] 화합물 ID : 405



[1925]

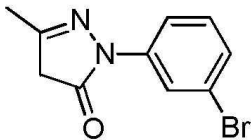
[1926] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 405-C (50.0 mg, 214 μmol , 1.0 *eq*)를 첨가한 후 디클로로메탄 (2 mL)을 첨가했다. 다음으로, 405-D (92.9 mg, 467 μmol , 2.2 *eq*) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민 (121 mg, 934 μmol , 4.4 *eq*)을 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 분취-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; 이동상: [물 (0.05% 수산화 암모니아 v/v)-아세트오닐트릴]; B%: 2%-32%, 10분)로 정제하여 1.50 mg (2% 수율)의 405를 황색 오일로 얻었다.

[1927] LCMS: (ESI) m/z : 398.3 [M+H]⁺.

[1928] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.23 (br s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.58 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H).

[1929] 404의 합성

[1930] 단계 1: 1-(3-브로모페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (404-A)의 합성

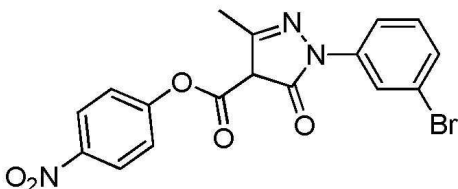


[1931]

[1932] 404-A는 (3-브로모페닐)히드라진으로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[1933] LCMS: (ESI) m/z : 254.0 [M+H]⁺.

[1934] 단계 2: 4-니트로페닐 1-(3-브로모페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (404-B)의 합성



[1935]

[1936] 404-B는 404-A로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[1937] LCMS: (ESI) m/z : 254.0 [M+H]⁺.

[1938] 단계 3: 1-(3-브로모페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (404)의 합성

[1939] 화합물 ID : 404



[1940]

[1941] 404는 404-B로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[1942] LCMS: (ESI) m/z : 438.1 [M+H]⁺.

[1943] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.92 (t, *J*=18.0 Hz, 3H).

[1944] 403의 합성

[1945] 단계 1: 5-브로모-2-하이드록시-3-니트로-벤즈알데하이드 (403-A)의 합성

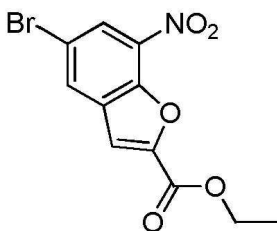


[1946]

[1947] 아세트산 (50 mL) 중 5-브로모-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (10.0 g, 49.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 질산 (4.10 g, 65.1 mmol, 1.3 eq)을 10°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (300 mL)에 붓고 에틸아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르 (30 mL)로 분쇄하고, 고체를 수집하고 진공에서 건조하여 7.20 g (조질)의 403-A를 황색 고체로 얻었다.

[1948] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃-*d*) δ : 11.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

[1949] 단계 2: 에틸 5-브로모-7-니트로-벤조푸란-2-카르복실레이트 (403-B)의 합성



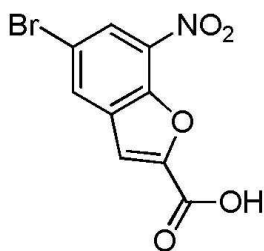
[1950]

[1951] 톨루엔 (100 mL) 중 403-A (6.80 g, 27.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디에틸 브로모말로네이트 (7.27 g, 30.4 mmol, 5 mL, 1.1 eq), 탄산칼륨 (5.73 g, 41.5 mmol, 1.5 eq) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (891 mg, 2.76 mmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 염산 (1 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 6으로 조정된 다음, 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 100/1에서 5/1로)로 정제하여 2.00 g (22% 수율)의 403-B를 황색 고체로 얻었다.

[1952] LCMS: (ESI) m/z : 313.9 [M+H]⁺.

[1953] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1954] 단계 3: 5-브로모-7-니트로-벤조푸란-2-카르복실 산 (403-C)의 합성

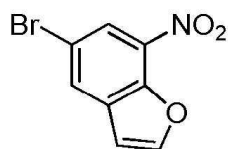


[1955]

[1956] 메틸 알코올 (20 mL) 중 403-B (2.00 g, 5.99 mmol, 1.0 eq)의 용액에 수산화리튬 수화물 (802 mg, 19.1 mmol, 3.2 eq), 물 (20 mL) 및 테트라하이드로푸란 (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 건조시킨 다음, 물 (50 mL)로 희석하고, 염산 (1 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 2로 조정하고, 다음으로 에틸아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하여 1.60 g (조질)의 403-C를 황색 고체로 얻었다.

[1957] LCMS: (ESI) m/z : 286.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1958] 단계 4: 5-브로모-7-니트로-벤조푸란 (403-D)의 합성

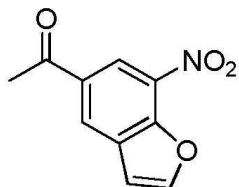


[1959]

[1960] 403-C (1.60 g, 5.59 mmol, 1.0 eq)에 퀴놀린 (10 mL) 및 구리 분말 (389 mg, 6.13 mmol, 1.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 200°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 염산 (1 M) 수용액으로 혼합물을 pH=2로 조정하고 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 50/1에서 20/1)로 정제하여 1.00 g (74% 수율)의 403-D를 갈색 고체로 얻었다.

[1961] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

[1962] 단계 5: 1-(7-니트로벤조푸란-5-일)에타논(403-E)의 합성



[1963]

[1964] 디옥산 (15 mL) 중 403-D (0.900 g, 3.72 mmol, 1.0 eq), 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (4.03 g, 11.2 mmol, 3.0 eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)백금 (430 mg, 372 μmol , 0.10 eq), 염화리튬 (473 mg, 11.2 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 염산 (15 mL, 1 M)을 혼합물에 첨가하고, 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (15 x 3 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 10/1)로 정제하여 300 mg (39% 수율)의 403-E를 흑색 갈색 고체로 얻었다.

[1965] LCMS: (ESI) m/z : 205.0 $[M+H]^+$.

[1966] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

[1967] 단계 6: 5-(2-메틸-1,3-디티올란-2-일)-7-니트로-벤조푸란(403-F)의 합성



[1968]

[1969] 디클로로메탄 (10 mL) 중 403-E (200 mg, 975 μmol , 1.0 eq)의 용액에 에탄-1,2- 디티올 (275 mg, 2.92 mmol, 3.0 eq) 및 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트 (415 mg, 2.92 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 10/1로)로 정제하여 0.100 g (36% 수율)의 403-F를 황색 오일로 얻었다.

[1970] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3-d) δ : 8.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

[1971] 단계 7: 5-(1,1-디플루오로에틸)-7-니트로-벤조푸란(403-G)의 합성



[1972]

[1973] 디클로로메탄 (5 mL) 중 1-요오도피롤리딘-2,5-디온 (320 mg, 1.42 mmol, 4.0 eq)의 용액에 피리딘 불화수소 (151 mg, 1.07 mmol, 3.0 eq)를 -78°C에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후, 디클로로메탄 (2 mL) 중 403-F (100 mg, 355 μmol , 1.0 eq)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH=7이 될 때까지 차가운 포화 중탄산나트륨에 부은 다음, 디클로로메탄 (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 황산나트륨 수용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 50.0 mg (조질)의 403-G를 황색 고체로 얻었다.

[1974] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3-d) δ : 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[1975] 단계 8: 5-(1,1-디플루오로에틸)벤조푸란-7-아민(403-H)의 합성



[1976]

[1977] 에틸 알코올 (2.5 mL) 중 403-G (40.0 mg, 176 μmol , 1.0 eq)의 용액에 물 (0.5 mL) 중 염화암모늄 (47.1 mg, 880 μmol , 5.0 eq)의 용액을 첨가한 다음, 철 분말 (49.2 mg, 880 μmol , 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석한 다음, 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하

여 35.0 mg (조질)의 **403-H**를 황색 오일로 얻었다.

[1978] LCMS: (ESI) m/z : 198.1 [M+H]⁺.

[1979] 단계 9: *N*-[5-(1,1-디플루오로에틸)벤조푸란-7-일]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (**403**)의 합성

[1980] 화합물 ID: 403



[1981]

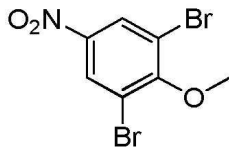
[1982] 아세트니트릴 (5 mL) 중 **403-H** (35 mg, 178 μmol , 1.0 *eq*), **298-C** (144 mg, 355 μmol , 2.0 *eq*), 하이드록시벤조트리아졸 (28.8 mg, 213 μmol , 1.2 *eq*), 트리에틸아민 (53.9 mg, 533 μmol , 3.0 *eq*)의 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취-TLC (디클로로메탄: 메틸 알코올 = 10:1)로 정제하여 50.0 mg의 조 생성물을 얻은 다음, 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C 18150*30mm*4 μm ; mobile phase: [물 (0.225% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 45%-75%, 10분)로 정제하고, 동결 건조하여 13.1 mg (14% 수율)의 **403**을 분홍색 고체로 얻었다.

[1983] LCMS: (ESI) m/z : 464.0 [M+H]⁺.

[1984] ¹H NMR: (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.49 (s, 1H), 7.86 (*J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 - 6.69 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H).

[1985] **402**의 합성

[1986] 단계 1: 1,3-디브로모-2-메톡시-5-니트로벤젠 (**402-A**)의 합성



[1987]

[1988] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,6-디브로모-4-니트로-페놀 (4.00 g, 13.5 mmol, 1.0 *eq*)을 첨가한 다음 탄산칼륨 (5.59 g, 40.4 mmol, 3.0 *eq*) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL)를 첨가하였다. 이어서, 요오도메탄 (9.56 g, 67.7 mmol, 5.0 *eq*)을 25°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 100 mL의 물로 켄칭하고 10분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고 수산화나트륨 (20 mL, 1 M)으로 세척하였다. 고체를 진공에서 건조하여 2.90 g (69% 수율)의 **402-A**를 황색 고체로 수득하였다.

[1989] 단계 2: 3,5-디브로모-4-메톡시아닐린 (**402-B**)의 합성



[1990]

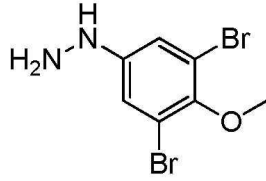
[1991] 에탄올 (20 mL) 및 물 (1 mL) 중 **402-A** (1.20 g, 3.86 mmol, 1.0 *eq*)의 용액에 철 분말 (2.16 g, 38.6 mmol, 10 *eq*) 및 염화암모늄 (2.06 g, 38.6 mmol, 10 *eq*)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이를 여과하고 필터 케이크를 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트/석유 에테르, 0/1에서 1/1로)로 정제하여 0.900 g

(82% 수율)의 402-B를 회백색 고체로 수득하였다.

[1992] LCMS: (ESI) m/z : 281.9 [M+H]⁺.

[1993] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ : 6.82(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.60 (s, 2H).

[1994] 단계 3: (3,5-디브로모-4-메톡시페닐)히드라진 (402-C)의 합성

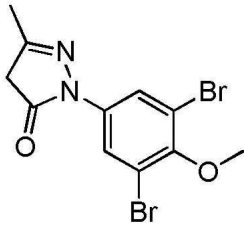


[1995]

[1996] 402-C는 402-B로부터 일반 절차 I을 통하여 수득하였다.

[1997] LCMS: (ESI) m/z : 296.8 [M+H]⁺.

[1998] 단계 4: 1-(3,5-디브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5(4H)-온 (402-D)의 합성

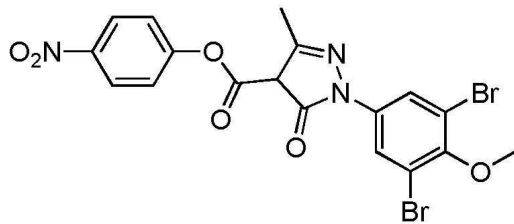


[1999]

[2000] 402-D는 402-C로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2001] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.00 (s, 2H), 5.37(s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2002] 단계 5: 4-니트로페닐 1-(3,5-디브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (402-E)의 합성

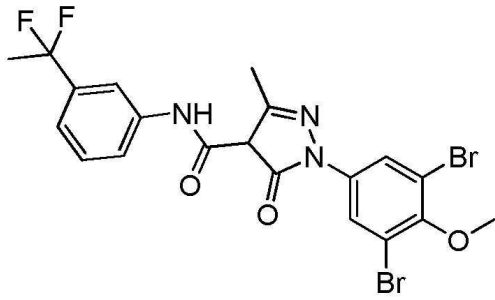


[2003]

[2004] 402-E는 402-D로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2005] LCMS: (ESI) m/z : 527.8 [M+H]⁺.

[2006] 단계 6: 1-(3,5-디브로모-4-메톡시페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (402-F)의 합성



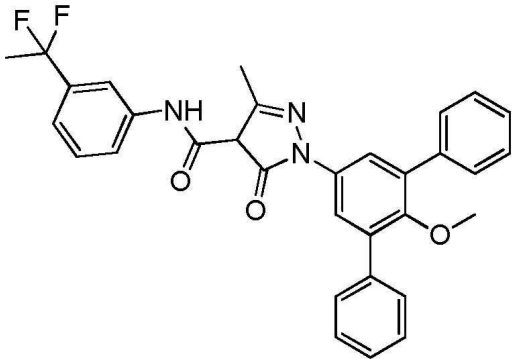
[2007]

[2008] 402-F는 402-E 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2009] LCMS: (ESI) m/z : 546.1 [M+H]⁺.

[2010] 단계 7: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1':3',1''-터페닐]-5'-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (402)의 합성

[2011] 화합물 ID: 402



[2012]

[2013] 물 (1 mL) 및 디옥산 (4 mL) 중 페닐보론산 (19.1 mg, 156 μmol , 2.5 *eq*), 402-F (0.0350 g, 62.6 μmol , 1.0 *eq*) 및 중탄산나트륨 (26.3 mg, 313 μmol , 5.0 *eq*)의 용액에 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (4.58 mg, 6.26 μmol , 0.10 *eq*)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 5 mL의 물로 희석하고, 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취-TLC (에틸아세테이트)로 정제하여 불순한 생성물을 수득하고, 추가로 분취-HPLC 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; 이동상: [물 (0.1% 트리플루오로아세트산)-아세토니트릴]; B%: 70%-90%, 10분으로 정제하여 8.10 mg (11% 수율)의 402를 분홍색 고체로수득하였다.

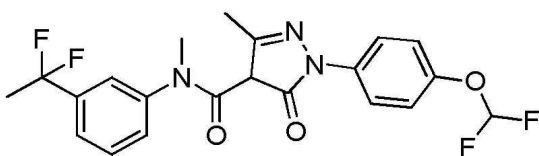
[2014] LCMS: (ESI) m/z : 540.3 [M+H]⁺.

[2015] ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 7H), 7.52 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.97 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[2016] 398의 합성

[2017] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*,3-디메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (398)의 합성

[2018] 화합물 ID: 398



[2019]

[2020] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 **298** (200 mg, 472 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 테트라-부틸 암모늄 플루오라이드 (테트라하이드로푸란 중 1 M, 567 μL , 1.2 *eq*) 및 요오도메탄 (100 mg, 708 μmol , 1.5 *eq*)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC (석유 에테르/에틸아세테이트, 3/1)로 정제하여 14.3 mg (7% 수율)의 **398**를 백색 고체로 얻었다.

[2021] LCMS: (ESI) m/z : 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2022] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=73.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.91 (t, $J=18.4$ Hz, 3H).

[2023] **397의 합성**

[2024] 단계 1: 메틸 5-아세틸-2-메틸-3-니트로벤조에이트 (397-A)의 합성

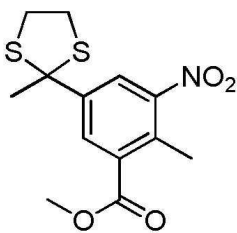


[2025]

[2026] 디옥산 (70 mL) 중 메틸 메틸 5-브로모-2-메틸-3-니트로-벤조에이트 (5.74 g, 20.9 mmol, 1.0 *eq*), 트리부틸 (1-에톡시비닐)스탄난 (15.1 g, 41.89 mmol, 2.0 *eq*), 테트라키스(트리페닐포스핀)백금 (1.21 g, 1.05 mmol, 0.050 *eq*), 및 염화리튬 (2.66 g, 62.8 mmol, 3.0 *eq*)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 후 혼합물을 질소 분위기 하에 12시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 염산 (70 ml, 1 M)을 첨가하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (60 ml x 2)로 추출하였다. 유기층을 포화된 불화칼륨 (100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7.70 g (조질)의 **397-A**를 갈색 고체로 얻었다.

[2027] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[2028] 단계 2: 메틸 2-메틸-5-(2-메틸-1,3-디티올란-2-일)-3-니트로벤조에이트 (397-B)의 합성



[2029]

[2030] **397-A** (7.70 g, 32.5 mmol, 1.0 *eq*) 및 에탄-1,2-디티올 (9.17 g, 97.4 mmol, 3.0 *eq*)을 디클로로메탄 (70 mL)에 용해시켰다. 삼불화붕소 에테레이트 (13.8 g, 97.4 mmol, 3.0 *eq*)를 혼합물에 첨가하였다. 이를 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (70 mL)로 켄칭하고 디클로로메탄 (50 mL x 2)으로 추출하였다. 유기층을 물 (100mL x 3) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 9.00 g (조질)의 **397-B**를 백색 고체로 얻었다.

[2031] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 ~3.48 (m, 2H), 3.38 ~3.34 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[2032] 단계 3: 메틸 5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-3-니트로벤조에이트 (397-C)의 합성



[2033]

[2034] 1-요오도피롤리딘-2,5-디온 (20.1 g, 89.4 mmol, 4.0 eq)을 디클로로메탄 (50 mL)에 -78°C에서 용해시켰다. 불화수소-피롤리딘 (9.49 g, 67.01 mmol, 8.62 mL, 3.0 eq)을 디클로로메탄 (30 mL) 중 **397-B** (7.00 g, 22.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하고, 혼합물에 첨가하였다. 이를 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 나트륨설파이트 (100 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고 유기층을 물 (100 mL x 3) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 2.30 g (조질)의 **397-C** 무색 오일로 얻었다.

[2035] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[2036] 단계 4: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(1,1-디플루오로에틸)-3-니트로벤조에이트 (397-D)의 합성

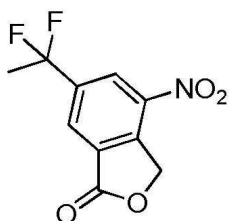


[2037]

[2038] 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (1.81 g, 10.2 mmol, 1.2 eq)를 사염화탄소 (20 mL) 중 **397-C** (2.20 g, 8.49 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 벤조일 퍼옥사이드 (206 mg, 849 μmol , 0.10 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이를 질소 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (906 mg, 5.09 mmol, 0.60 eq) 및 벤조일 퍼옥사이드 (103 mg, 424 μmol , 0.050 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이를 질소 분위기 하에 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 여액을 얻었다. 그런 다음 이를 농축하여 3.40 g (조질)의 **397-D**를 황색 오일로 얻었다.

[2039] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[2040] 단계 5: 6-(1,1-디플루오로에틸)-4-니트로이소벤조푸란-1(3H)-온 (397-E)의 합성

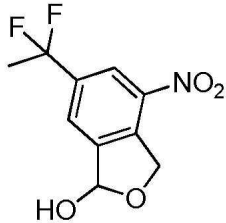


[2041]

[2042] **397-D** (3.40 g, 10.1 mmol, 1.0 eq)를 디옥산 (150 mL) 및 물 (150 mL)에 용해시켰다. 이를 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 디옥산을 제거하였다. 그 다음, 수성 잔류물을 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고 유기층을 물 (100 mL x 2) 및 염수 (100 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트=1/0 내지 5/1)로 정제하여 1.50 g (조질)의 **397-E**를 백색 고체로 얻었다.

[2043] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.05 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[2044] 단계 6: 6-(1,1-디플루오로에틸)-4-니트로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-올 (397-F)의 합성

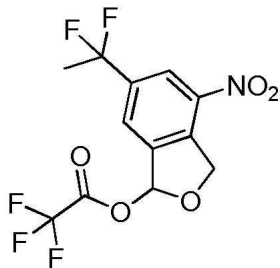


[2045]

[2046] 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (1 M, 8.22 mL, 2.0 eq)를 디클로로메탄 (10 mL)중 397-E (1.00 g, 4.11 mmol, 1.0 eq)의 용액에 -78°C 에서 질소 하에 첨가하였다. 이를 -78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 (10 mL)의 얼음 포화물에 첨가하였다. 이를 디클로로메탄 (10 mL)으로 추출하고 유기층을 물 (20 mL x 3) 및 염수 (20 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 750 mg (조질)의 397-F를 황색 고체로 얻었다.

[2047] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.41 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.01 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[2048] 단계 7: 6-(1,1-디플루오로에틸)-4-니트로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (397-G)의 합성



[2049]

[2050] 디클로로메탄 (7 mL) 중 397-F (750 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq)의 용액에 트리에틸실란 (925 mg, 7.95 mmol, 2.6 eq) 및 트리플루오로아세트산 (384 mg, 3.36 mmol, 1.1 eq)을 0°C 에서 첨가하였다. 반응물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 중탄산나트륨 (30 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL x 2)으로 추출하고 유기층을 물 (100 mL x 3) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하여 170 mg (조질)의 397-G를 황색 고체로 얻었다.

[2051] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.39 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.73 ~5.58 (m, 2H), 1.97 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[2052] 단계 8: 6-(1,1-디플루오로에틸)-4-니트로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-올 (397-H)의 합성



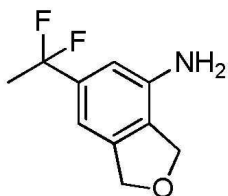
[2053]

[2054] 디클로로메탄 (5 mL) 중 397-G (140 mg, 410 μmol , 1.0 eq)의 용액에 트리에틸실란 (124 mg, 1.07 mmol, 2.6 eq) 및 트리플루오로아세트산 (51.5 mg, 451 μmol , 1.1 eq)을 0°C 에서 첨가하였다. 반응물을 25°C 에서 12시간

동안 교반하였다. 반응을 포화 중탄산나트륨 (20 mL)으로 켜었다. 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고 유기층을 물 (50 mL x 3) 및 염수 (50 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 110 mg (조질)의 **397-H**를 황색 고체로 얻었다.

[2055] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 1.99 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H).

[2056] 단계 9: 6-(1,1-디플루오로에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-아민 (**397-I**)의 합성



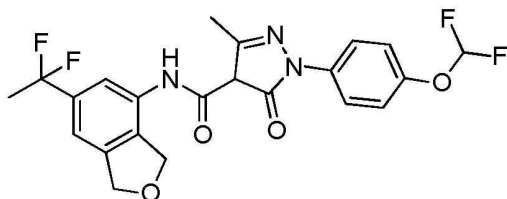
[2057]

[2058] Pd/C (8 mg, 10% 순도)를 메탄올 (8 mL) 중 **397-H** (80.0 mg, 349 μmol , 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 이를 수소 (15 psi) 하에 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 70.0 mg (조질)의 **397-I**를 백색 고체로 얻었다.

[2059] LCMS: (ESI) m/z : 200.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2060] 단계 10: *N*-(6-(1,1-디플루오로에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**397**)의 합성

[2061] 화합물 ID: 39



[2062]

[2063] **397**은 **298-C** 및 **397-G**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2064] LCMS: (ESI) m/z : 466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2065] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[2066] **396**의 합성

[2067] 단계 1: 3-브로모-4-메톡시아닐린 (**396-A**)의 합성



[2068]

[2069] 에탄올 (10 mL)/물 (2 mL) 중 2-브로모-1-메톡시-4-니트로-벤젠 (1.00 g, 4.31 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (2.41 g, 43.1 mmol, 10 eq) 및 염화암모늄 (2.31 g, 43.1 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석

유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 2/1로)로 정제하여 700 mg (78% 수율)의 396-A를 갈색 고체로 얻었다.

[2070] LCMS: (ESI) m/z : 204.2 [M+H]⁺.

[2071] 단계 2: (3-브로모-4-메톡시페닐)히드라진 (396-B)의 합성



[2072]

[2073] 396-B는 396-A로부터 일반 절차 I를 통하여 수득하였다.

[2074] LCMS: (ESI) m/z : 201.9 [M-NH]⁺.

[2075] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.20(brs, 2H), 7.31(s, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 3.77(s, 3H).

[2076] 단계 3: 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (396-C)의 합성

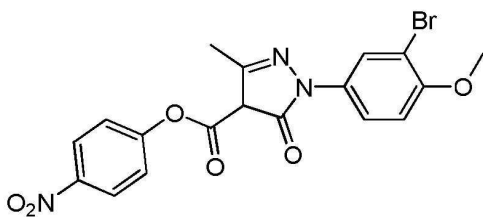


[2077]

[2078] 396-C는 396-B로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2079] LCMS: (ESI) m/z : 282.9 [M+H]⁺.

[2080] 단계 4: 4-니트로페닐 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (396-D)의 합성

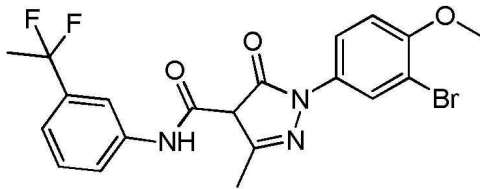


[2081]

[2082] 396-D는 396-C로부터 일반 절차 III를 통하여 수득하였다.

[2083] LCMS: (ESI) m/z : 448.0 [M+H]⁺.

[2084] 단계 5: 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (396-E)의 합성



[2085]

[2086]

396-E는 396-D 및 3-(1,1-디플루오로에틸)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2087]

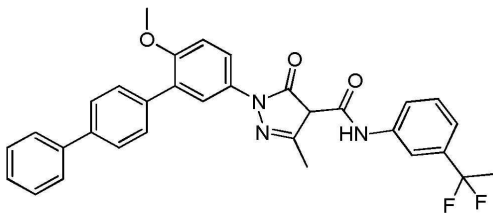
LCMS: (ESI) m/z : 466.2 $[M+H]^+$.

[2088]

단계 6: *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(4-메톡시-3-메틸-5-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (396)의 합성

[2089]

화합물 ID: 396



[2090]

[2091]

디옥산 (5 mL)/물 (2 mL) 중 396-E (100 mg, 214 μmol , 1.0 *eq*) 및 (4-페닐페닐)보론산 (84.9 mg, 429 μmol , 2.0 *eq*)의 용액에 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체 (17.5 mg, 21.5 μmol , 0.10 *eq*) 및 중탄산나트륨 (36.0 mg, 429 μmol , 2.0 *eq*)을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 질소 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 (석유 에테르/에틸아세테이트, 2/1 내지 1/1)으로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 분취 HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 60%-90%, 12분)로 정제하여 44.7 mg (38% 수율)의 396을 백색 고체로 얻었다.

[2092]

LCMS: (ESI) m/z : 540.3 $[M+H]^+$.

[2093]

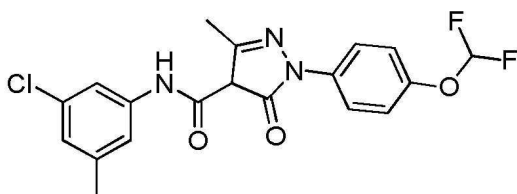
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.91(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.77-7.71(m, 6H), 7.66-7.63(m, 3H), 7.50(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.28(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.54(s, 3H), 1.96(t, J = 18.8 Hz, 3H).

[2094]

393의 합성

[2095]

단계 1: *N*-(3-클로로-5-메틸-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (393-A)의 합성



[2096]

[2097]

393-A는 298-C 및 3-클로로-5-메틸-아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2098]

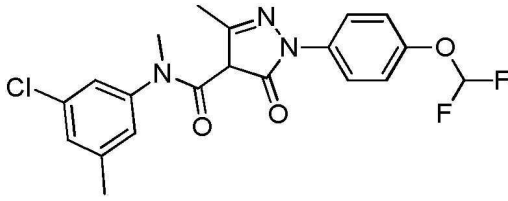
LCMS: (ESI) m/z : 408.1 $[M+H]^+$.

[2099]

단계 2: *N*-(3-클로로-5-메틸-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드

드 (393)의 합성

화합물 ID: 393



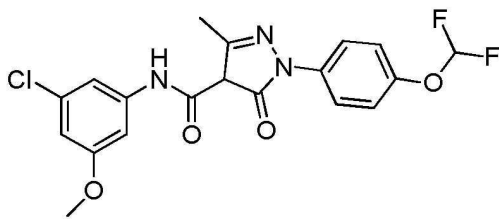
393은 393-A 및 요오도메탄으로부터 395 와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

LCMS: (ESI) m/z : 422.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

392의 합성

단계 1: *N*-(3-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (392-A)의 합성

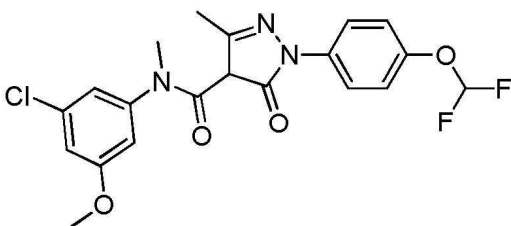


392-A는 298-C 및 3-클로로-5-메톡시-아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

LCMS: (ESI) m/z : 424.1 [M+H]⁺.

단계 2: *N*-(3-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*,3-디메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (392)의 합성

화합물 ID: 392



392는 392-A 및 요오도메탄으로부터 395와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

LCMS: (ESI) m/z : 438.2 [M+H]⁺.

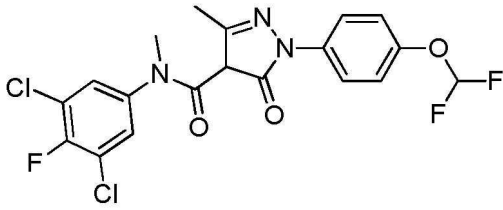
¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

391의 합성

단계 1: *N*-(3,5-디클로로-4-플루오로-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*,3-디메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카

르복스아미드 (391)의 합성

[2118] 화합물 ID: 391



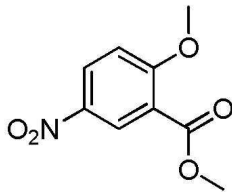
[2119] 391은 MTB-0009842-A 및 요오도메탄으로부터 395와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2120] LCMS: (ESI) m/z : 460.1 $[M+H]^+$.

[2121] 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.77 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

[2122] 385의 합성

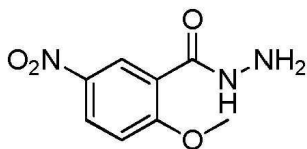
[2123] 단계 1: 메틸 2-메톡시-5-니트로벤조에이트 (385-A)의 합성



[2124] N,N -디메틸포름아미드 (150 mL) 중 2-하이드록시-5-니트로-벤조산 (25.5 g, 139 mmol, 1.0 eq)의 용액에 탄산 칼륨 (48.1 g, 348mmol, 2.5 eq)을 첨가한 다음 요오도메탄 (79.1 g, 557 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 (500 mL)와 물 (300 mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 30.0 g (조질)의 385-A를 황색 고체로 얻었다.

[2125] 1H NMR: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[2126] 단계 2: 2-메톡시-5-니트로벤조히드라지드 (385-B)의 합성

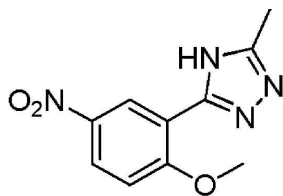


[2127] 메탄올 (100 mL) 중 385-A (15.0 g, 71.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 히드라진 (5.81 g, 177 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (20 mL)로 분쇄하여 11.5 g (72% 수율)의 385-B를 갈색 고체로 얻었다.

[2128] LCMS: (ESI) m/z : 212.2 $[M+H]^+$.

[2129] 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.47 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H)

[2133] 단계 3: 3-(2-메톡시-5-니트로페닐)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (385-C)의 합성



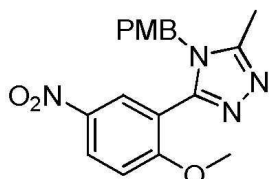
[2134]

[2135] 메탄올 (70 mL) 중 아세트아미딘;하이드로클로라이드 (5.37 g, 56.8 mmol, 1.5 eq)의 용액에 나트륨 메탄올레이트 (5 M, 12 mL, 1.6 eq)를 첨가하였다. 용액을 20°C에서 30분 동안 교반한 다음, 메탄올 (70 mL) 중 **385-B** (8.5 g, 37.9 mmol, 1.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음 용액을 12시간 동안 75°C로 가열했다. 용액을 물 (200 mL)에 붓고, 수성 농축 염화수소 (12 M)를 첨가하여 혼합물을 pH = 5로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 (300 mL)과 에틸아세테이트 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 황색 고체를 에틸아세테이트 (20 mL)로 분쇄하여 7.40 g (82% 수율)의 **385-C**를 황색 고체로 얻었다.

[2136] LCMS: (ESI) m/z : 235.2 [M+H]⁺.

[2137] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.76 - 13.67 (m, 1H), 8.85 - 8.55 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 4.10 - 3.84 (m, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 3H).

[2138] 단계 4: 3-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (385-D)의 합성

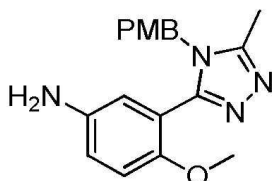


[2139]

[2140] *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 **385-C** (3.00 g, 12.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 탄산세슘 (6.15 g, 18.9 mmol, 1.5 eq)을 첨가한 다음 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (2.37 g, 15.1 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 용액을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트 (200 mL)와 물 (300 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7.00 g (조질)의 **385-D**를 황색 오일로 얻었다.

[2141] LCMS: (ESI) m/z : 355.3 [M+H]⁺.

[2142] 단계 5: 4-메톡시-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린 (385-E)의 합성

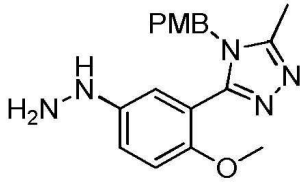


[2143]

[2144] 에탄올 (40 mL) 및 물 (8 mL) 중 **385-D** (7.00 g, 19.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (11.0 g, 197 mmol, 10 eq)을 첨가한 다음 염화암모늄 (10.5 g, 197 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세타에(acetae) (200 mL)에 용해시키고, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 (200 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4.70 g (조질)의 **385-E** 갈색 오일로 얻었다.

[2145] LCMS: (ESI) m/z : 325.4 [M+H]⁺.

[2146] 단계 6: 3-(5-히드라지닐-2-메톡시페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸 (385-F)의 합성

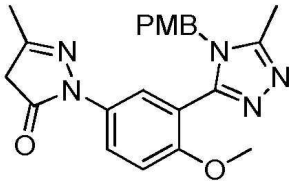


[2147]

[2148] 385-F는 385-E로부터 일반 절차 I를 통하여 수득하였다.

[2149] LCMS: (ESI) m/z : 340.3 [M+H]⁺.

[2150] 단계 7: 1-(4-메톡시-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (385-G)의 합성

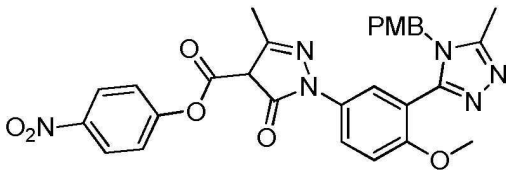


[2151]

[2152] 385-G는 385-F로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2153] LCMS: (ESI) m/z : 406.1 [M+H]⁺.

[2154] 단계 8: 4-니트로페닐 1-(4-메톡시-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (385-H)의 합성

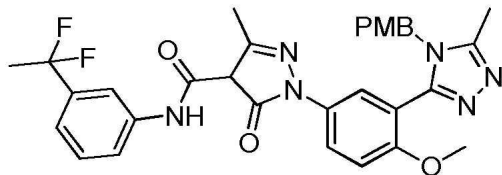


[2155]

[2156] 385-H는 385-G로부터 일반 절차 III를 통하여 수득하였다.

[2157] LCMS: (ESI) m/z : 571.2 [M+H]⁺.

[2158] 단계 9: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (385-I)의 합성



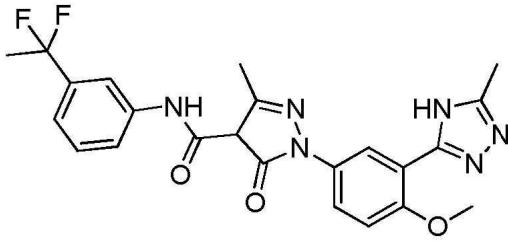
[2159]

[2160] 385-I는 385-H로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2161] LCMS: (ESI) m/z : 589.2 [M+H]⁺.

[2162] 단계 10: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (385)의 합성

[2163] 화합물 ID: 385



[2164]

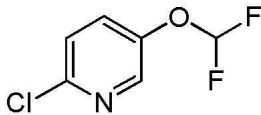
[2165] 메탄올 (8 mL) 중 **385-I** (50.0 mg, 84.9 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 팔라듐 (20.0 mg, 탄소 상 10%)을 첨가하였다. 용액을 수소 (15 psi) 하에 12시간 동안 15°C에서 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (0.05% 수산화 암모니아 v/v)-아세트ونی트릴]; B%: 1%-31%, 10분)로 정제하여 9.10 mg (22% 수율)의 **385**를 백색 고체로 얻었다.

[2166] LCMS: (ESI) m/z : 469.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2167] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H).

[2168] **383의 합성**

[2169] 단계 1: 2-클로로-5-(디플루오로메톡시)피리딘 (**383-A**)의 합성



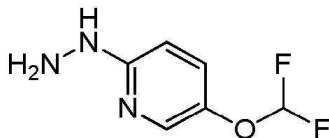
[2170]

[2171] *N,N*-디메틸-포름아미드 (60 mL) 중 6-클로로피리딘-3-올 (5.80 g, 44.8 mmol, 1.0 *eq*) 및 (2-클로로-2, 2-디플루오로-아세틸)옥시나트륨 (10.2 g, 67.2 mmol, 1.5 *eq*)의 용액에 탄산나트륨 (7.12 g, 67.2 mmol, 1.5 *eq*)을 첨가하고, 용액을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (200 mL)에 붓고, 에틸아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 (석유 에테르/ 에틸아세테이트, 1/0에서 20/1로)로 정제하여 6.20 g (77% 수율)의 **383-A**를 무색 오일로 얻었다.

[2172] LCMS: (ESI) m/z : 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2173] ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.26(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.34(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55(t, $J = 72.0$ Hz, 1H).

[2174] 단계 2: [5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]히드라진 (**383-B**)의 합성

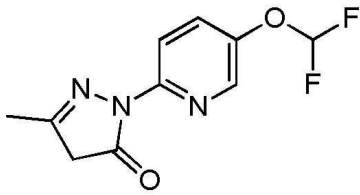


[2175]

[2176] 히드라진 수화물 (10.3 g, 174 mmol, 16 *eq*) 중 **383-A** (2.00 g, 11.1 mmol, 1.0 *eq*)의 용액을 마이크로웨이브 (2 bar) 하에 1시간 동안 160°C에서 교반하였다. 현탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 1.90 g (97% 수율)의 **383-B**를 백색 고체로 얻었다.

[2177] LCMS: (ESI) m/z : 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2178] 단계 3: 2-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-5-메틸-4H-피라졸-3-온 (383-C)의 합성

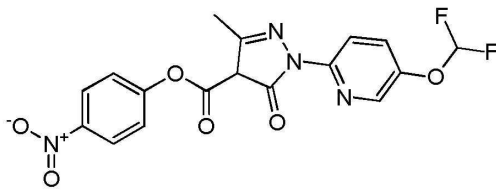


[2179]

[2180] 383-C는 383-B로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2181] LCMS: (ESI) m/z : 242.1 [M+H]⁺.

[2182] 단계 4: 4-니트로페닐 1-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (383-D)의 합성



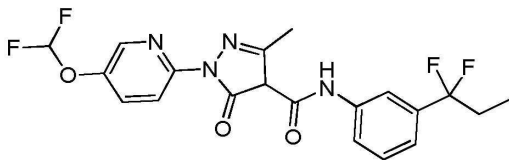
[2183]

[2184] 383-D는 383-C로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2185] LCMS: (ESI) m/z : 429.2 [M+Na]⁺.

[2186] 단계 5: 1-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (383)의 합성

[2187] 화합물 ID: 383



[2188]

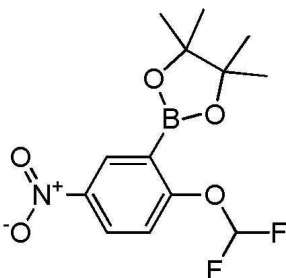
[2189] 383은 383-D로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2190] LCMS: (ESI) m/z : 439.1 [M+H]⁺.

[2191] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.46(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81(dd, J = 8.8 Hz, 2.0Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 2.64(s, 3H), 2.24-2.12(m, 2H), 0.99(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2192] 377의 합성

[2193] 단계 1: 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-니트로-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (377-A)의 합성

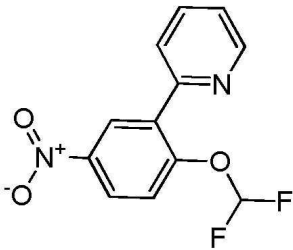


[2194]

[2195] 디옥산 (80 mL) 중 **312-A** (7.00 g, 21.2 mmol, 1.0 eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (10.7 g, 42.3 mmol, 2.0 eq), 칼륨 아세타트(acetat) (6.23 g, 63.5 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (774 mg, 1.06 mmol, 0.050 eq)를 첨가하였다. 용액을 진공하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 질소 하에 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 9.00 g (조질)의 **377-A**를 회백색 고체로 얻었다.

[2196] ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.39 (m, 1H), 1.50 - 1.50 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

[2197] 단계 2: 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-니트로-페닐]피리딘 (**377-B**)의 합성

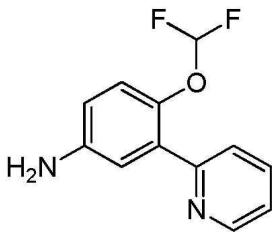


[2198]

[2199] 디옥산 (60 mL) 중 **377-A** (6.00 g, 19.0 mmol, 1.0 eq) 및 2-브로모피리딘 (3.26 g, 20.6 mmol, 1.1 eq)의 용액에 물 (15 mL) 중 탄산세슘 (13.4 g, 41.2 mmol, 2.2 eq)의 용액 및 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (503 mg, 687 μmol, 3.6e-2 eq)을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 질소 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 5/1로)로 정제하여 1.90 g (37% 수율)의 **377-B**를 담황색 고체로 얻었다.

[2200] LCMS: (ESI) m/z: 267.1 [M+H]⁺.

[2201] 단계 3: 4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)아닐린 (**377-C**)의 합성

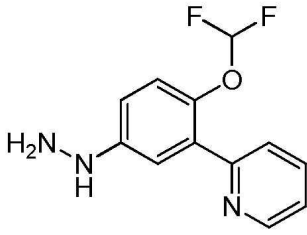


[2202]

[2203] 에탄올 (3 mL) 중 **377-B** (1.90 g, 6.96 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Pd/C (200 mg, 10% 순도)를 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 수소로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 수소 (15 psi) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 1.65 g (99% 수율)의 **377-C**를 회백색 검으로 얻었다.

[2204] LCMS: (ESI) m/z: 237.0 [M+H]⁺.

[2205] 단계 4: [4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]히드라진 (377-D)의 합성

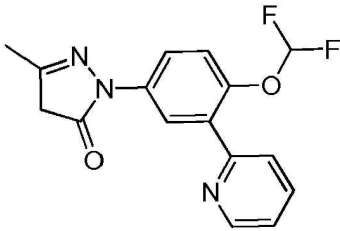


[2206]

[2207] 377-D는 377-C로부터 일반 절차 I를 통하여 수득하였다.

[2208] LCMS: (ESI) m/z : 252.1 [M+H]⁺.

[2209] 단계 5: 2-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-5-메틸-4H-피라졸-3-온 (377-E)의 합성

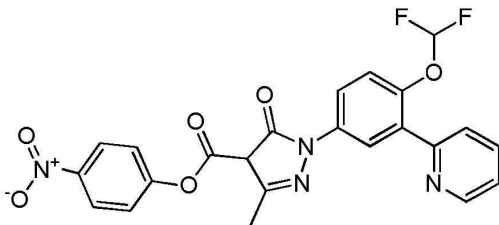


[2210]

[2211] 377-E는 377-D로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2212] LCMS: (ESI) m/z : 318.1 [M+H]⁺.

[2213] 단계 6: (4-니트로페닐) 1-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복실레이트 (377-F)의 합성



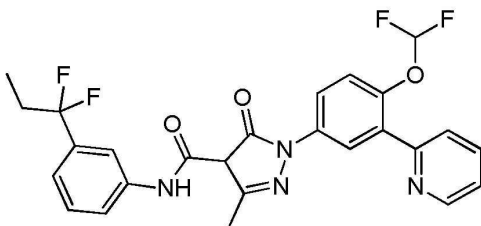
[2214]

[2215] 377-F는 377-E로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2216] LCMS: (ESI) m/z : 483.1 [M+H]⁺.

[2217] 단계 7: 1-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (377)의 합성

[2218] 화합물 ID: 377



[2219]

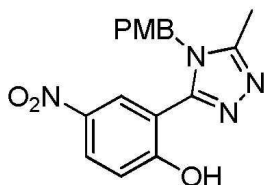
[2220] 377은 377-F 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2221] LCMS: (ESI) m/z : 515.1 $[M+H]^+$.

[2222] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.79 (s, 1H), 8.89 - 8.64 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.97 (dt, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[2223] 371의 합성

[2224] 단계 1: 2-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-니트로페놀 (371-A)의 합성

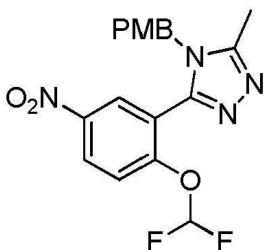


[2225]

[2226] *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 385-D (3.30 g, 8.95 mmol, 1.0 eq)의 용액에 염화리튬 (7.90 g, 186 mmol, 20.8 eq)을 첨가한 다음 4-메틸벤젠설폰산 수화물 (35.4 g, 186 mmol, 20.8 eq)을 첨가하였다. 용액을 130°C로 가열하고 36시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸아세테이트 (150 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 에틸아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (10 mL)로 분쇄하여 1.30 g (42% 수율)의 371-A를 백색 고체로 얻었다.

[2227] LCMS: (ESI) m/z : 341.1 $[M+H]^+$.

[2228] 단계 2: 3-(2-(디플루오로메톡시)-5-니트로페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (371-B)의 합성



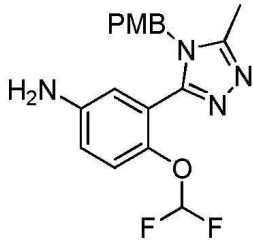
[2229]

[2230] *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 371-A (1.30 g, 3.82 mmol, 1.0 eq)의 용액에 탄산나트륨 (809 mg, 7.64 mmol, 2.0 eq)를 첨가한 다음 (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시나트륨 (874 mg, 5.73 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 용액을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸아세테이트 (100 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 3/1)로 정제하여 1.40 g (94% 수율)의 371-B를 황색 고체로 얻었다.

[2231] LCMS: (ESI) m/z : 390.8 $[M+H]^+$.

[2232] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 8.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[2233] 단계 3: 4-(디플루오로메톡시)-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린 (371-C)의 합성

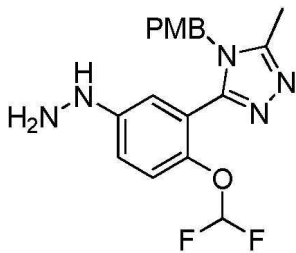


[2234]

[2235] 371-C는 371-B 및 철 분말로부터 385-D와 유사한 합성 방법을 통하여 수득하였다.

[2236] LCMS: (ESI) m/z : 361.0 $[M+H]^+$.

[2237] 단계 4: 3-(2-(디플루오로메톡시)-5-히드라지닐페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (371-D)의 합성

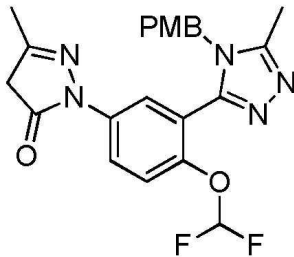


[2238]

[2239] 371-D는 371-C로부터 일반 절차 I를 통하여 수득하였다.

[2240] LCMS: (ESI) m/z : 376.1 $[M+H]^+$.

[2241] 단계 5: 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5(4H)-온 (371-E)의 합성

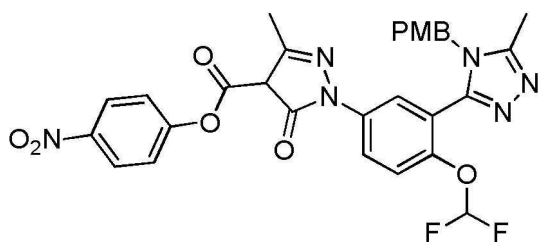


[2242]

[2243] 371-E는 371-D로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2244] LCMS: (ESI) m/z : 442.0 $[M+H]^+$.

[2245] 단계 6: 4-니트로페닐 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (371-F)의 합성

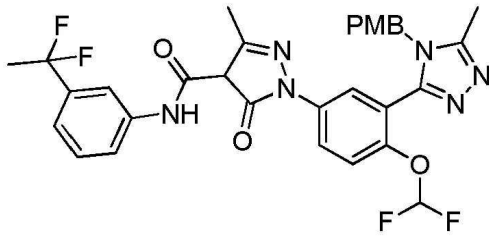


[2246]

[2247] 371-F는 371-E로부터 일반 절차 III를 통하여 수득하였다.

[2248] LCMS: (ESI) m/z : 606.8 $[M+H]^+$.

[2249] 단계 7: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (371-G)의 합성



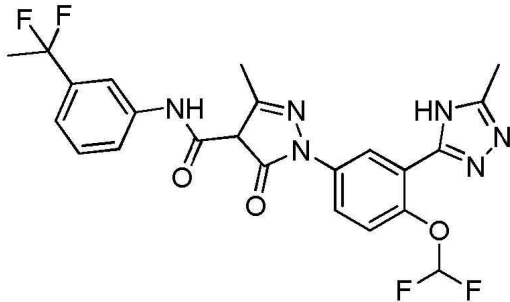
[2250]

[2251] 371-G는 371-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2252] LCMS: (ESI) m/z : 624.9 $[M+H]^+$.

[2253] 단계 8: *N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (371)의 합성

[2254] 화합물 ID: 371



[2255]

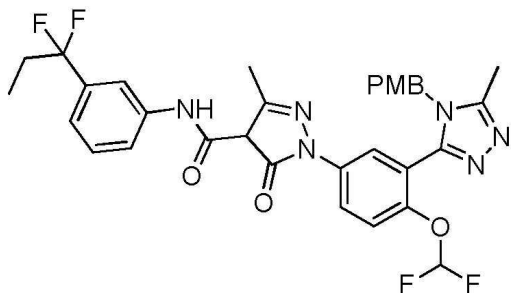
[2256] 371은 371-G 및 수소로부터 385와 유사한 합성 방법을 통하여 수득하였다.

[2257] LCMS: (ESI) m/z : 505.3 $[M+H]^+$.

[2258] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.94 (t, $J=18.4$ Hz, 3H).

[2259] 370의 합성

[2260] 단계 1: 1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(4-(4-메톡시벤질)-5-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (370-A)의 합성



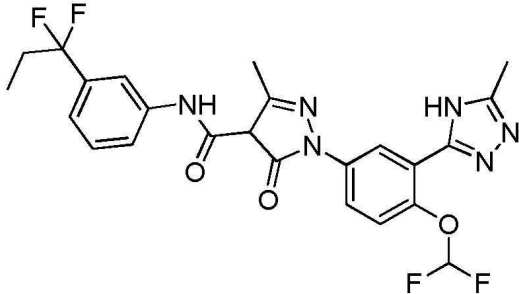
[2261]

[2262] 370-A는 371-F 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2263] LCMS: (ESI) m/z : 639.1 [M+H]⁺.

[2264] 단계 2:
1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (370)의 합성

[2265] 화합물 ID: 370



[2266]

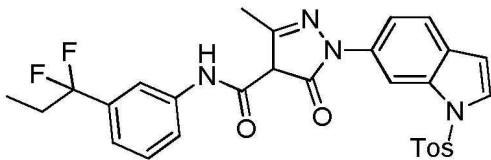
[2267] 370은 370-A 및 수소로부터 371와 유사한 합성 방법을 통하여 획득하였다.

[2268] LCMS: (ESI) m/z : 519.1 [M+H]⁺.

[2269] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 74.0, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2270] 369의 합성

[2271] 단계 1: N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-[1-(*p*-톨릴설포닐)인돌-6-일]-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (369-A)의 합성



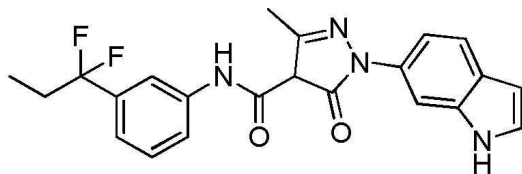
[2272]

[2273] 369-A는 410-E 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[2274] LCMS: (ESI) m/z : 565.1[M+H]⁺.

[2275] 단계 2: N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (369)의 합성

[2276] 화합물 ID: 369



[2277]

[2278] 369는 369-A 및 수산화칼륨으로부터 410와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

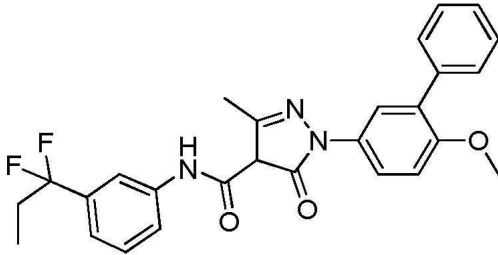
[2279] LCMS: (ESI) m/z : 411.2 [M+H]⁺.

[2280] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.44 -7.36 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

[2281] 368의 합성

[2282] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(4-메톡시-3-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (368)의 합성

[2283] 화합물 ID: 368



[2284]

[2285] 368은 313-E 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

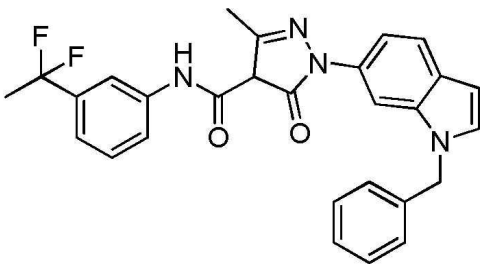
[2286] LCMS: (ESI) m/z : 478.3 [M+H] $^+$.

[2287] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.87 (s, 1H), 7.66 ~7.62 (m, 1H), 7.59 ~7.54 (m, 4H), 7.44 ~7.38 (m, 3H), 7.36 ~7.33 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.26 ~2.11 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2288] 367의 합성

[2289] 단계 1: 1-(1-벤질인돌-6-일)-*N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복사미드 (367)의 합성

[2290] 화합물 ID: 367



[2291]

[2292] *N,N*-디메틸 포름아이드 (formamide) (5 mL) 중 410 (100 mg, 227 μmol , 1.0 eq)의 용액에 수소화 나트륨 (12.9 mg, 322 μmol , 60% 순도, 1.4 eq)을 0°C에서 질소 하에 천천히 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, (브로모메틸)벤젠 (36.7 mg, 214 μmol , 9.5e-1.0 eq)을 주입하고 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 킨칭한 다음, 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취 TLC (디클로로메탄/메탄올=10/1)로 정제하여 조 생성물을 얻은 다음, 조 생성물을 컬럼: (Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 이동상:[물 (0.225% 포름산)-아세트오닐트릴]; B%: 55%-85%, 10분)으로 정제하여 23.1 mg (21% 수율)의 367을 백색 고체로 얻었다.

[2293] LCMS: (ESI) m/z : 487.2[M+H] $^+$.

[2294] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 -7.29 (m, 3H), 7.28 -7.23 (m, 1H), 7.22 -7.16 (m,

3H), 6.58 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.96 (t, $J=18.8$ Hz, 3H).

[2295] 366의 합성

[2296] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-1-(1-메틸인돌-6-일)-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (366)의 합성

[2297] 화합물 ID: 366



[2298]

[2299] 366은 410 및 요오도메탄으로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2300] LCMS: (ESI) m/z : 411.1[M+H]⁺.

[2301] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 -7.76 (m, 1H), 7.68 -7.62 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=2.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.96 (t, $J=18.8$ Hz, 3H).

[2302] 364의 합성

[2303] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(1-이소프로필인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (364)의 합성

[2304] 화합물 ID: 364



[2305]

[2306] 364는 410 및 2-요오도프로판으로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

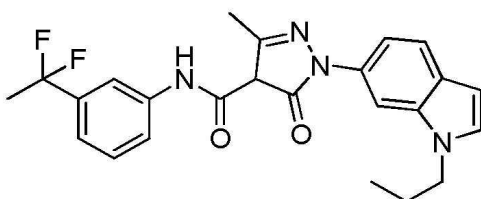
[2307] LCMS: (ESI) m/z : 439.3[M+H]⁺.

[2308] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.82 -4.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.96 (t, $J=18.8$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

[2309] 363의 합성

[2310] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-프로필인돌-6-일)-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (363)의 합성

[2311] 화합물 ID: 363



[2312]

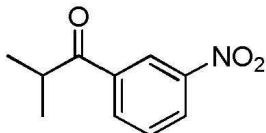
[2313] 363은 410 및 1-요오도프로판으로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2314] LCMS: (ESI) m/z : 439.2[M+H]⁺.

[2315] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 -7.62 (m, 2H), 7.48 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.96 (t, $J=18.8$ Hz, 3H), 1.81 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

[2316] 362의 합성

[2317] 단계 1: 2-메틸-1-(3-니트로페닐)프로판-1-온 (362-A)의 합성



[2318]

[2319] -5°C에서 교반하면서 질산 (2.53 g, 38.1 mmol, 2.8 eq)을 황산 (8.33 g, 84.9 mmol, 6.3 eq)에 첨가하고, 생성된 용액을 황산 (5 mL) 중 2-메틸-1-페닐-프로판-1-온 (2.00 g, 13.5 mmol, 1.0 eq)의 다른 용액에 -10°C에서 적가하였다. 반응물을 -10°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 세척하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 20/1)로 정제하여 1.50 g (58% 수율)의 362-A를 황색 오일로 수득하였다.

[2320] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 8.78 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.70 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

[2321] 단계 2: 1-(1,1-디플루오로-2-메틸프로필)-3-니트로벤젠 (362-B)의 합성



[2322]

[2323] 클로로포름 (5 mL) 중 362-A (1.00 g, 5.18 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (2.70 g, 16.8 mmol, 3.2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 포화 중탄산나트륨 50 mL로 켄칭하고 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출했다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유 에테르, 1/20)로 정제하여 0.650 g (58% 수율)의 362-B를 황색 오일로 수득하였다.

[2324] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 0.5H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 0.5 H), 7.25 (d, $J=1.6$ Hz, 0.5 H), 7.17 (dd, $J=2.4, 3.2$ Hz, 0.5H), 3.66 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.50 (s, 6H).

[2325] 단계 3: 3-(1,1-디플루오로-2-메틸프로필)아닐린 (362-C)의 합성



[2326]

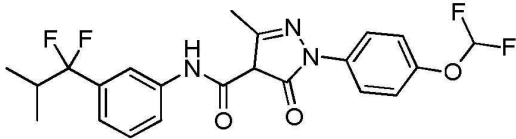
[2327] 에탄올 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 362-B (300 mg, 1.39 mmol, 1.0 eq), 철 분말 (779 mg, 13.9 mmol, 10 eq) 및 염화암모늄 (746 mg, 13.9 mmol, 10 eq)의 현탁액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 농축하여 에탄올을 제거하였다. 생성된 용액을 10 mL의 물로 희석하고 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 진

공에서 농축하여 0.150 g (조질)의 **362-C**를 담황색 오일로 수득하였다.

[2328] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.53 (br s, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

[2329] 단계 4: *N*-(3-(1,1-디플루오로-2-메틸프로필)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (**362**)의 합성

[2330] 화합물 ID: 362



[2331] **362**는 **298-C** 및 **362-C**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

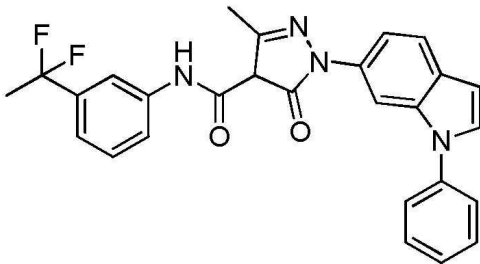
[2333] LCMS: (ESI) m/z : 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2334] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (qd, $J = 6.8, 14.0$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

[2335] **361**의 합성

[2336] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-페닐인돌-6-일)-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (**361**)의 합성

[2337] 화합물 ID: 361



[2338] *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 **410** (100 mg, 242 μmol , 1.0 eq), 요오도벤젠 (69.5 mg, 341 μmol , 1.4 eq), *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민 (6.00 mg, 68.1 μmol , 2.8e-1 eq), 탄산세슘 (222 mg, 681 μmol , 2.81 eq) 및 요오드화구리 (8.65 mg, 45.4 μmol , 1.8e-1 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 ml)로 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (20 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 pre-HPLC (컬럼: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 이동상: [물 (0.225%포름산)-아세트니트릴]; B%: 53%-83%, 10분)로 정제하여 8.30 mg (7% 수율)의 **361**를 황색 고체로 얻었다.

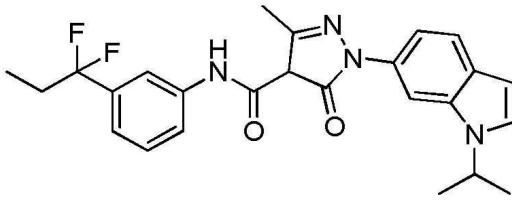
[2340] LCMS: (ESI) m/z : 473.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2341] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 7.91 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 6H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (t, $J=18.2$ Hz, 3H).

[2342] **360**의 합성

[2343] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1-이소프로필인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (**360**)의 합성

[2344] 화합물 ID: 360



[2345]

[2346] 360은 369 및 2-요오도프로판으로부터 364와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2347] LCMS: (ESI) m/z : 453.3[M+H]⁺.

[2348] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 -7.60 (m, 3H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.80 -4.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.26 -2.15 (m, 2H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[2349] 359의 합성

[2350] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-(1-프로필인돌-6-일)-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (359)의 합성

[2351] 화합물 ID: 359



[2352]

[2353] 359는 369 및 1-요오도프로판으로부터 363과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

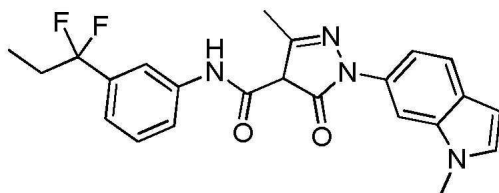
[2354] LCMS: (ESI) m/z : 453.3[M+H]⁺.

[2355] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 -7.60 (m, 2H), 7.48 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26 -2.13 (m, 2H), 1.86 -1.76 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2356] 462의 합성

[2357] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-(1-(1-메틸인돌-6-일)-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (462)의 합성

[2358] 화합물 ID: 462



[2359]

[2360] 462는 369 및 요오도메탄으로부터 366과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

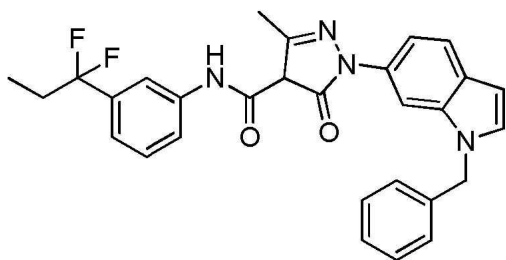
[2361] LCMS: (ESI) m/z : 425.2[M+H]⁺.

[2362] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2363] 463의 합성

[2364] 단계 1: 1-(1-벤질인돌-6-일)-*N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (463)의 합성

[2365] 화합물 ID: 463



[2366]

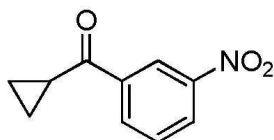
[2367] 463은 369 및 (브로모메틸)벤젠으로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2368] LCMS: (ESI) m/z : 501.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2369] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.58 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[2370] 464의 합성

[2371] 단계 1: 사이클로프로필(3-니트로페닐)메타논 (464-A)의 합성

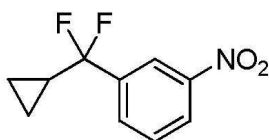


[2372]

[2373] -5°C 에서 교반하면서 질산 (4.20 g, 63.3 mmol, 4.6 eq)을 황산 (11.0 g, 113 mmol, 8.2 eq)에 첨가하고, 생성된 용액을 황산 (5 mL) 중 사이클로프로필(페닐)메타논 (2.00 g, 13.7 mmol, 1.0 eq)의 다른 용액에 -10°C 에서 적가하였다. 반응물을 -10°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 세척하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 20/1)로 정제하여 2.00 g (76% 수율)의 464-A를 담황색 오일로 얻었다.

[2374] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.78 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 - 8.34 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).

[2375] 단계 2: 1-(사이클로프로필디플루오로메틸)-3-니트로벤젠 (464-B)의 합성



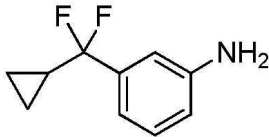
[2376]

[2377] 클로로포름 (8 mL) 중 464-A (2.00 g, 10.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라

이드 (4.63 g, 20.9 mmol, 2.0 eq)를 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 ml)로 켄칭하고, 에틸아세테이트 (50 ml x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (150 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 구동하고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 20/1로)로 정제하여 250 mg (11% 수율)의 **464-B**를 황색 오일로 얻었다.

[2378] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 0.69 - 0.91 (m, 5 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.88 - 7.91 (m, 1 H) 8.30 - 8.34 (m, 1 H) 8.41 - 8.44 (m, 1 H).

[2379] 단계 3: 3-(사이클로프로필디플루오로메틸)아닐린 (**464-C**)의 합성



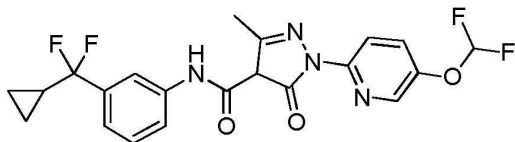
[2380]

[2381] 에탄올 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 **464-B** (250 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (655 mg, 11.7 mmol, 10 eq) 및 염화암모늄 (627 mg, 11.7 mmol, 10 eq) 을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 200 mg (조질)의 **464-C**를 황색 오일로 얻었다.

[2382] LCMS: (ESI) m/z : 184.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2383] 단계 4: *N*-(3-(사이클로프로필디플루오로메틸)페닐)-1-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (**464**)의 합성

[2384] 화합물 ID: 464



[2385]

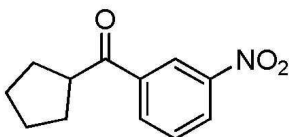
[2386] **464**는 **383-D** 및 **464-C**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2387] LCMS: (ESI) m/z : 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2388] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.69(s, 1H), 8.45(d, $J= 9.2$ Hz, 1H), 8.40(d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(dd, $J= 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.61(d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 7.42(t, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.33(t, $J= 73.2$ Hz, 1H), 7.21(d, $J= 7.6$ Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 1.75-1.64(m, 1H), 0.72-0.62(m, 4H).

[2389] 470의 합성

[2390] 단계 1: 사이클로펜틸(3-니트로페닐)메타논 (**470-A**)의 합성



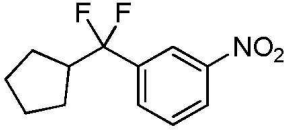
[2391]

[2392] -5℃에서 교반하면서 질산 (2.12 g, 31.9 mmol, 4.6 eq)을 황산 (5.56 g, 56.7 mmol, 8.2 eq)에 첨가하고, 생성된 용액을 황산 (5 mL) 중 사이클로펜틸(페닐)메타논 (1.20 g, 6.89 mmol, 1.0 eq)의 다른 용액에 -10℃에서 적가하였다. 반응물을 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 세척하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 20/1)로 정제

하여 0.600 g (40% 수율)의 **470-A**를 담황색 오일로 수득하였다.

[2393] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 2H), 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 4H).

[2394] 단계 2: 1-(사이클로펜틸디플루오로메틸)-3-니트로벤젠 (**470-B**)의 합성



[2395]

[2396] 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (582 mg, 3.61 mmol, 5.3 eq)를 클로로포름 (2 mL) 중 **470-A** (0.150 g, 684 μmol , 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 세척하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 20/1)로 정제하여 0.150 g (91% 수율)의 **470-B**를 담황색 오일로 수득하였다.

[2397] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$ - d) δ : 8.27 (s, 1H), 8.22 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 6H), 1.52 - 1.48 (m, 2H).

[2398] 단계 3: 3-(사이클로펜틸디플루오로메틸)아닐린 (**470-C**)의 합성



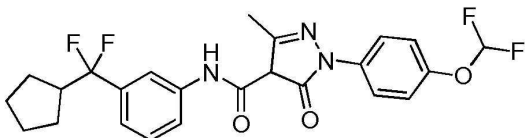
[2399]

[2400] 에탄올 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 **470-B** (0.100 g, 415 μmol , 1.0 eq), 철 분말 (232 mg, 4.15 mmol, 10 eq) 및 염화암모늄 (222 mg, 4.15 mmol, 10 eq)의 현탁액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 농축하여 에탄올을 제거하였다. 생성된 용액을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하여 0.100 g (조질)의 **470-C**를 담황색 오일로 수득하였다.

[2401] LCMS: (ESI) m/z : 212.1 [M+H] $^+$.

[2402] 단계 4: *N*-(3-(사이클로펜틸디플루오로메틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**470**)의 합성

[2403] 화합물 ID: 470



[2404]

[2405] **470**은 **298-C** 및 **470-C**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2406] LCMS: (ESI) m/z : 478.2 [M+H] $^+$.

[2407] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 - 6.68 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 8H)

[2408] **471**의 합성

[2409] 단계 1: 에틸 2,2-디플루오로-2-(3-니트로페닐)아세테이트 (471-A)의 합성



[2410]

[2411] 디메틸설폭사이드 (100 mL) 중 1-요오도-3-니트로-벤젠 (10.0 g, 40.2 mmol, 1.0 eq) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (10.6 g, 52.2 mmol, 1.3 eq)의 용액에 구리 분말 (7.66 g, 120 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸아세테이트 (200 mL)로 희석하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 수성 염산 (1 M, 350 mL)으로 세척하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (250 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 20/1로)로 정제하여 4.50 g (46% 수율)의 **471-A**를 황색 오일로 얻었다.

[2412] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.51 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2413] 단계 2: 에틸 2-(3-아미노페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (471-B)의 합성



[2414]

[2415] 에탄올 (50 mL) 및 물 (10 mL) 중 **471-A** (4.50 g, 18.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (5.12 g, 91.8 mmol, 5.0 eq) 및 염화암모늄 (4.91 g, 91.8 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 (100 mL)와 물 (300 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (70 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 5/1로)로 정제하여 3.87 g (74% 수율)의 **471-B**를 황색 오일로 얻었다.

[2416] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 0.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6. (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (br s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2417] 단계 3: 에틸 2-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (471-C)의 합성

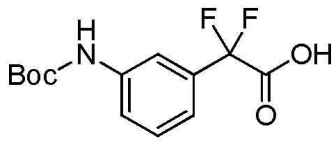


[2418]

[2419] 톨루엔 (25 mL) 중 **471-B** (3.87 g, 18.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (5.89 g, 27.0 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 용액을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1)로 정제하여 2.68 g (47% 수율)의 **471-C**를 황색 오일로 얻었다.

[2420] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2421] 단계 4: 2-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페닐)-2,2-디플루오로아세트산 (471-D)의 합성



[2422]

[2423] 에탄올 (20 mL) 및 물 (5 mL) 중 471-C (2.68 g, 8.48 mmol, 1.0 eq)의 용액에 수산화나트륨 (850 mg, 21.3 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 용액을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 염산 수용액 (1 M)을 첨가하여 혼합물을 pH = 2로 조정하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2.25 g (90% 수율)의 471-D를 황색 검으로 얻었다.

[2424] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 7.54 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.72 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

[2425] 단계 5: *tert*-부틸 (3-(1,1-디플루오로-2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)페닐)카르바메이트 (471-E)의 합성



[2426]

[2427] 에틸아세테이트 (30 mL) 중 471-D (2.25 g, 7.82 mmol, 1.0 eq)의 용액에 프로필포스폰산 무수물 (9.95 g, 15.6 mmol, 50% 순도, 2.0 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4.04 g, 31.3 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 이어서 *N*-메톡시메탄아민 (1.07 g, 10.9 mmol, 1.4 eq, 하이드로클로라이드)를 첨가하였다. 용액을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸아세테이트 (50 mL)로 희석하고 물 (100 mL)로 세척하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (50 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1)로 정제하여 1.98 g (75% 수율)의 471-E를 담황색 검으로 얻었다.

[2428] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (br s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[2429] 단계 6: 2-(3-아미노페닐)-2,2-디플루오로-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드 (471-F)의 합성



[2430]

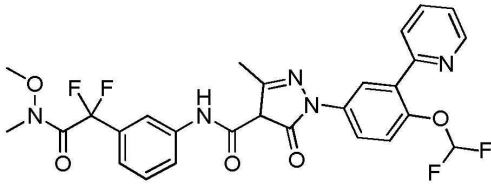
[2431] 디클로로메탄 (10 mL) 중 471-E (600 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq)의 용액에 염산/에틸아세테이트 (4 M, 4 mL, 9.0 eq)를 첨가하였다. 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)에 첨가하고 디클로로메탄 (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC (석유 에테르/에틸아세테이트, 2/1)로 정제하여 330 mg (79% 수율)의 471-F를 황색 검으로 얻었다.

[2432] LCMS: (ESI) *m/z*: 231.2 [M+H]⁺.

[2433] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 3.52 (br s, 3H), 3.23 (s, 3H).

[2434] 단계 7: *N*-(3-(1,1-디플루오로-2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-의 합성카르복스아미드 (471)

[2435] 화합물 ID: 471



[2436] .
 [2437] 471은 377-F 및 471-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

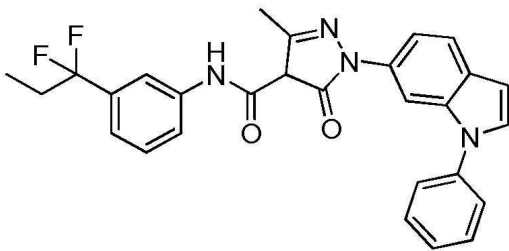
[2438] LCMS: (ESI) m/z : 574.3 [M+H]⁺.

[2439] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.70 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=73.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[2440] 472의 합성

[2441] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-페닐인돌-6-일)-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (472)의 합성

[2442] 화합물 ID: 472



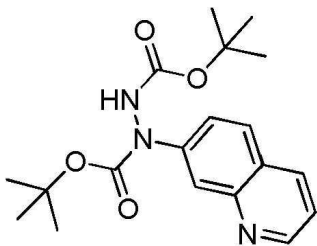
[2443] .
 [2444] 472는 369 및 요오도벤젠으로부터 361과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2445] LCMS: (ESI) m/z : 487.2[M+H]⁺.

[2446] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.05 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56-7.73 (m, 8H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.44 (br s, 3H), 2.14-2.24 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2447] 474의 합성

[2448] 단계 1: 디-*tert*-부틸 1-(퀴놀린-7-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (474-A)의 합성

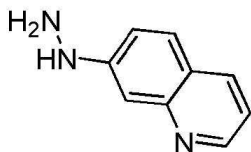


[2449] .
 [2450] 자기 교반 막대가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 7-브로모퀴놀린 (2.00 g, 9.61 mmol, 1.0 eq), *tert*-부틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)카르바메이트 (3.35 g, 14.4 mmol, 1.5 eq), 1,10-페난트롤린 (866 mg, 4.81

mmol, 0.50 eq), 탄산세슘 (6.26 g, 19.2 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL)를 첨가하였다. 그 다음, 요오드화 구리(I) (1.83 g, 9.61 mmol, 1.0 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 그런 다음 플라스크를 비우고 질소로 3회 다시 채웠다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그대로 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 그런 다음 잔류물을 포화 염화암모늄 용액 (200 mL) 및 에틸아세테이트 80 (mL)으로 희석하고 여과하고, 여액을 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 3/1)로 정제하여 1.43 g (38% 수율)의 **474-A**를 담황색 오일로 얻었다.

[2451] LCMS: (ESI) m/z : 360.1 [M+H]⁺.

[2452] 단계 2: 7-히드라지닐퀴놀린 (474-B)의 합성

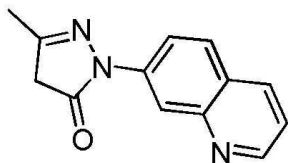


[2453]

[2454] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 **474-A** (0.700 g, 1.95 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 에틸아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 이어서 염화수소/에틸아세테이트 (4 M, 5 mL, 10 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 540 mg (조질, 하이드로클로라이드)의 **474-B**를 담황색 고체로 얻었다.

[2455] LCMS: (ESI) m/z : 160.3 [M+H]⁺.

[2456] 단계 3: 3-메틸-1-(퀴놀린-7-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (474-C)의 합성

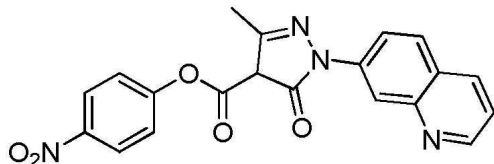


[2457]

[2458] **474-C**는 **474-B**로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2459] LCMS: (ESI) m/z : 226.1[M+H]⁺.

[2460] 단계 4: 4-니트로페닐 3-메틸-5-옥소-1-(퀴놀린-7-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (474-D)의 합성



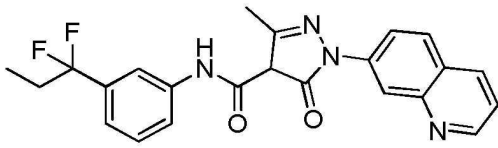
[2461]

[2462] **474-D**는 **474-C**로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2463] LCMS: (ESI) m/z : 391.1[M+H]⁺.

[2464] 단계 5: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(퀴놀린-7-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (474)의 합성

[2465] 화합물 ID : 474



[2466]

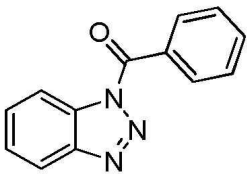
[2467] 474는 474-D로부터 일반 절차 3 를 통하여 수득하였다.

[2468] LCMS: (ESI) m/z : 423.1 [M+H]⁺.

[2469] ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ : 8.91 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.65-8.68 (m, 2H), 8.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[2470] 475의 합성

[2471] 단계 1: (1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)(페닐)메탄은 (475-A)의 합성

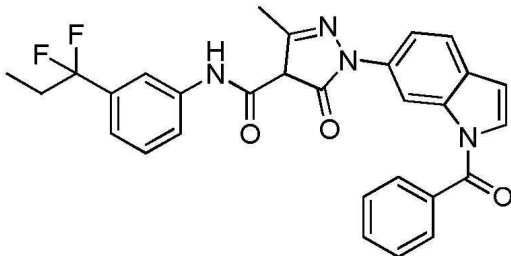


[2472]

[2473] 475-A는 1*H*-벤조트리아졸 및 벤조일 클로라이드로부터 478-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2474] 단계 2: 1-(1-벤조일인돌-6-일)-*N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (475)의 합성

[2475] 화합물 ID: 475



[2476]

[2477] 475는 369 및 475-A로부터 478과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

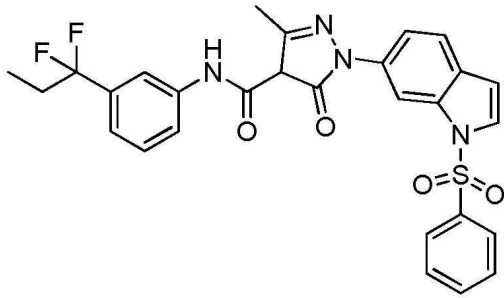
[2478] LCMS: (ESI) m/z : 515.2 [M+H]⁺.

[2479] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.90 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 -7.79 (m, 3H), 7.74 -7.69 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[2480] 476의 합성

[2481] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-(페닐설폰닐)-1*H*-인돌-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (476)의 합성

[2482] 화합물 ID: 476



[2483]

[2484] 476은 369 및 벤젠설포닐 클로라이드로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

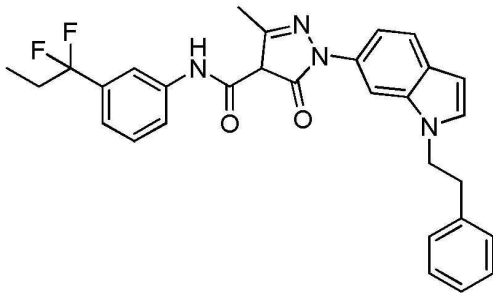
[2485] LCMS: (ESI) m/z : 551.1 [M+H]⁺.

[2486] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 ~8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 ~7.58 (m, 4H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 ~2.16 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2487] 477의 합성

[2488] 단계 1: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-[1-(2-페닐에틸)인돌-6-일]-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (477)의 합성

[2489] 화합물 ID: 477



[2490]

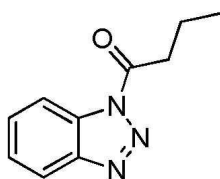
[2491] 477은 369 및 2-요오도에틸벤젠으로부터 367과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2492] LCMS: (ESI) m/z : 515.2[M+H]⁺.

[2493] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 ~7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 ~7.31 (m, 2H), 7.29 ~7.25 (m, 2H), 7.24 ~7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 ~2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2494] 478의 합성

[2495] 단계 1: 1-(벤조트리아졸-1-일)부탄-1-온 (478-A)의 합성



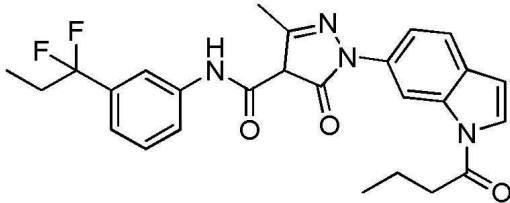
[2496]

[2497] 디클로로메탄 (5 mL) 중 1H-벤조트리아졸 (0.500 g, 4.20 mmol, 1.0 eq)의 용액에 트리에틸아민 (1.30 g, 12.6

mmol, 3.0 eq)을 25℃에서 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 이어서, 부타노일 클로라이드 (0.540 g, 5.04 mmol, 1.2 eq)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 곧바로 농축하여 0.750 g (조질(crdue))의 **478-A**를 황색 고체로 얻었다.

[2498] 단계 2: 1-(1-부타노일인돌-6-일)-*N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**478**)의 합성

[2499] 화합물 ID: 478



[2500]

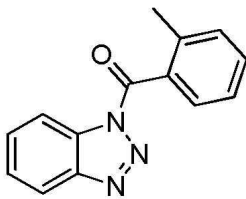
[2501] *N,N*-디메틸 포름아미드 (1 mL) 중 **367** (80.0 mg, 195 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 수소화 나트륨 (16.0 mg, 404 μ mol, 60% 순도, 2.1 eq)을 0℃에서 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, **478-A** (46.0 mg, 242 μ mol, 1.2 eq)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 염산 (20 mL, 0.5 M)으로 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 pre-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.225% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 52%-82%, 10분)로 정제하여 13.0 mg (14% 수율)의 **478**를 황색 고체로 얻었다.

[2502] LCMS: (ESI) m/z : 481.2 [M+H]⁺.

[2503] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[2504] **479**의 합성

[2505] 단계 1: (1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일)(*o*-톨릴)메탄은 (**479-A**)의 합성

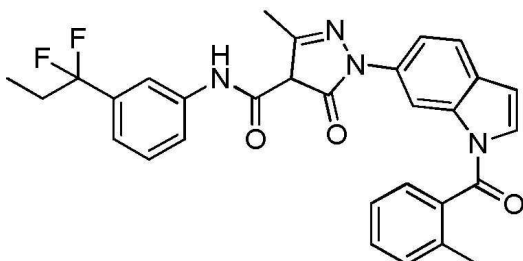


[2506]

[2507] **479-A**는 1*H*-벤조트리아졸 및 2-메틸벤조일 클로라이드로부터 **478-A**와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2508] 단계 2: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(2-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**479**)의 합성

[2509] 화합물 ID: 479



[2510]

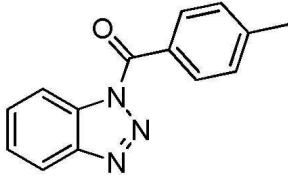
[2511] 479는 369 및 479-A로부터 478과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2512] LCMS: (ESI) m/z : 529.2[M+H]⁺.

[2513] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.88 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 -7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 -7.38 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 -2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2514] 480의 합성

[2515] 단계 1: (1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)(*p*-톨릴)메탄은 (480-A)의 합성

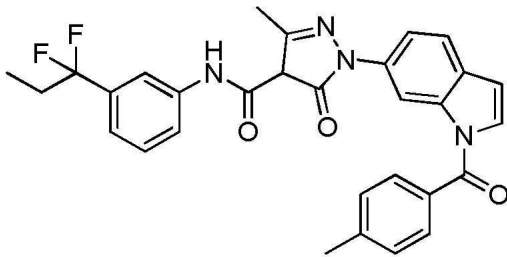


[2516]

[2517] 480-A는 1*H*-벤조트리아졸 및 4-메틸벤조일 클로라이드로부터 478-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2518] 단계 2: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(4-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (480)의 합성

[2519] 화합물 ID: 480



[2520]

[2521] 480은 369 및 480-A로부터 478과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

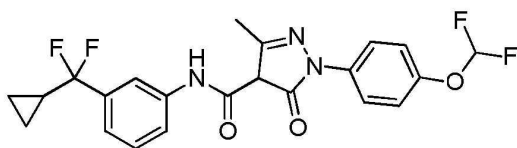
[2522] LCMS: (ESI) m/z : 529.2[M+H]⁺.

[2523] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.91 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 -7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 -2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2524] 481의 합성

[2525] 단계 1: *N*-(3-(사이클로프로필디플루오로메틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (481)의 합성

[2526] 화합물 ID: 481



[2527]

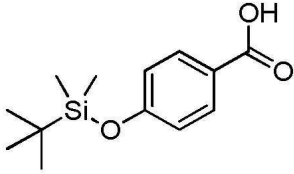
[2528] 481은 298-C 및 464-C으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2529] LCMS: (ESI) m/z : 450.0 [M+H]⁺.

[2530] ¹HNMR(400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.92(s, 1H), 7.69(d, *J*= 2.0 Hz, 2H), 7.63(d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.41(t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.32(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.26(d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.91(t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 1.66-1.54(m, 1H), 0.72-0.69(m, 4H).

[2531] 482의 합성

[2532] 단계 1: 4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)벤조산 (482-A)의 합성

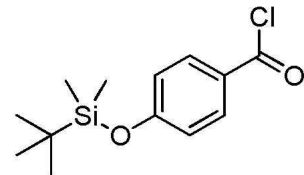


[2533]

[2534] 482-A는 4-하이드록시벤조산 및 *tert*-부틸클로로디메틸실란으로부터 493-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2535] LCMS: (ESI) m/z : 253.1 [M+H]⁺.

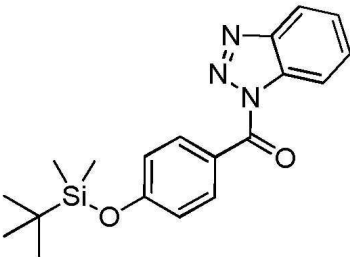
[2536] 단계 2: 4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)벤조일 클로라이드 (482-B)의 합성



[2537]

[2538] 482-B는 482-A 및 옥살릴클로라이드로부터 493-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2539] 단계 3: (1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일)(4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)메탄 (482-C)의 합성

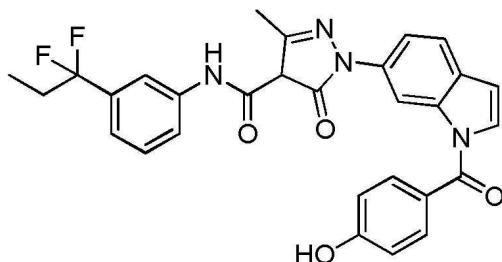


[2540]

[2541] 482-C는 482-B 및 1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸으로부터 493-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2542] 단계 4: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(4-하이드록시벤조일)-1*H*-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (482)의 합성

[2543] 화합물 ID : 482



[2544]

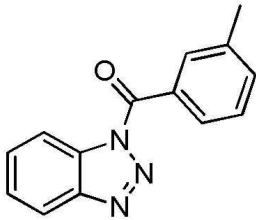
[2545] 482는 482-C 및 369로부터 493과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2546] LCMS: (ESI) m/z : 531.1 [M+H]⁺

[2547] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (dt, J = 7.6, 16.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.2, 3H).

[2548] 483의 합성

[2549] 단계 1: (1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일)(*m*-톨릴)메탄은 (483-A)의 합성

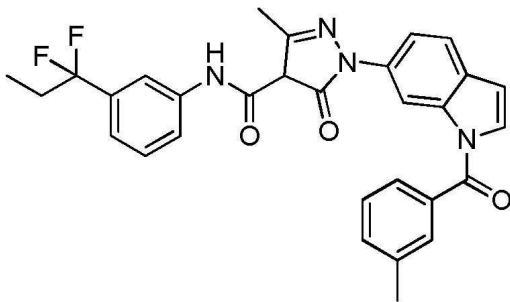


[2550]

[2551] 483-A는 1*H*-벤조트리아졸 및 3-메틸벤조일 클로라이드로부터 478-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2552] 단계 2: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(3-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (483)의 합성

[2553] 화합물 ID: 483



[2554]

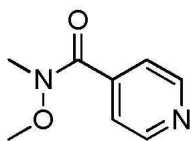
[2555] 483은 369 및 483-A로부터 478과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2556] LCMS: (ESI) m/z : 529.2[M+H]⁺.

[2557] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2558] 484의 합성

[2559] 단계 1: *N,N*-메톡시-*N*-메틸이소니코틴아미드 (484-A)의 합성



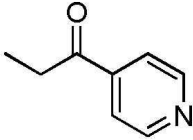
[2560]

[2561] 디클로로메탄 (30 mL) 중 이소니코틴산 (3.00 g, 24.4 mmol, 1.0 eq)의 현탁액에 *N,N*-카르보닐디이미다졸 (4.74 g, 29.2 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, *N*-메톡시메탄아민 (2.85 g, 29.2 mmol, 1.2 eq, 하이드로클로라이드)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안

교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH=8로 조정하고 에틸아세테이트 (30 mL x 5)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4.50 g (조질)의 **484-A**를 담황색 오일로 얻었다.

[2562] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

[2563] 단계 2: 1-(피리딘-4-일)프로판-1-온 (**484-B**)의 합성

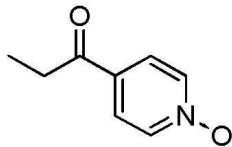


[2564]

[2565] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 **484-A** (1.00 g, 6.02 mmol, 1.0 eq)의 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 4.0 mL, 2.0 eq)를 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (30 mL)을 첨가하여 킨칭한 다음, 에틸아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 3/1로)로 정제하여 0.450 g (55% 수율)의 **484-B** 무색 오일로 얻었다.

[2566] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.81 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2567] 단계 3: 4-프로피오닐피리딘 1-옥사이드 (**484-C**)의 합성

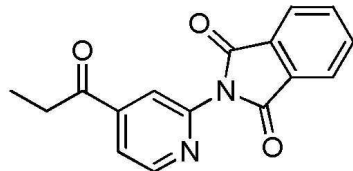


[2568]

[2569] 디클로로메탄 (10 mL) 중 **484-B** (0.450 g, 3.33 mmol, 1.0 eq)의 용액에 3-클로로벤젠카보페록소산 (676 mg, 3.33 mmol, 85% 순도, 1.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그대로 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트=3/1 내지 에틸아세테이트/메탄올=10/1)로 정제하여 0.480 g (95% 수율)의 **484-C**를 백색 고체로 얻었다.

[2570] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.97 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2571] 단계 4: 2-(4-프로피오닐피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (**484-D**)의 합성



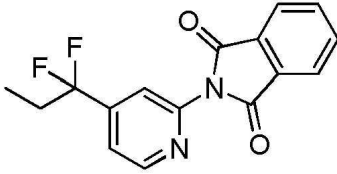
[2572]

[2573] 디클로로메탄 (10 mL) 중 **484-C** (0.380 g, 2.51 mmol, 1.0 eq)의 용액에 이소인돌린-1,3-디온 (370 mg, 2.51 mmol, 1.0 eq), 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (719 mg, 3.77 mmol, 1.5 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (650 mg, 5.03 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 2/1로)로 정제하여 0.740 g (73% 수율)의 **484-D**를 담황색 고체로 얻었다.

[2574] LCMS: (ESI) m/z : 281.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2575] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=3.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 3H), 3.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2576] 단계 5: 2-(4-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (484-E)의 합성



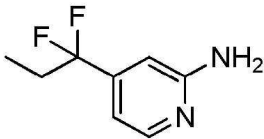
[2577]

[2578] 클로로포름 (10 mL) 중 484-D (0.640 g, 2.01 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (1.62 g, 10.1 mmol, 5.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)에 붓고 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 5/1까지)으로 정제하여 0.450 g (73% 수율)의 484-E를 황색 검으로 얻었다.

[2579] LCMS: (ESI) m/z : 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2580] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.70 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=3.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J=3.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[2581] 단계 6: 4-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-아민 (484-F)의 합성



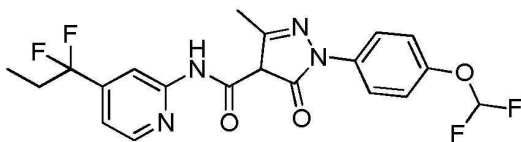
[2582]

[2583] 에탄올 (5 mL) 중 484-E (0.450 g, 1.47 mmol, 1.0 eq)의 용액에 히드라진 수화물 (174 mg, 2.95 mmol, 85% 순도, 2.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 여과하였다. 유기층을 물 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 0.220 g (87% 수율)의 484-F를 담황색 고체로 얻었다.

[2584] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.13 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[2585] 단계 7: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(4-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (484)의 합성

[2586] 화합물 ID: 484



[2587]

[2588] 484는 402-C 및 484-E로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

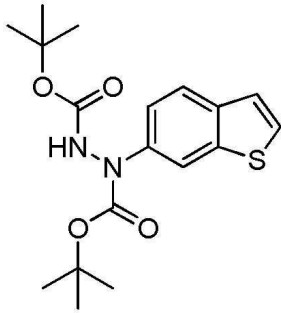
[2589] LCMS: (ESI) m/z : 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2590] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.38 - 8.33 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J=1.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.6$

Hz, 3H).

[2591] 485의 합성

[2592] 단계 1: 디-*tert*-부틸 1-(벤조[b]티오펜-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (485-A)의 합성

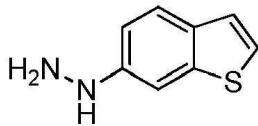


[2593]

[2594] 485-A는 6-브로모벤조[b]티오펜 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2595] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.29 (br s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

[2596] 단계 2: 벤조[b]티오펜-6-일히드라진 (485-B)의 합성

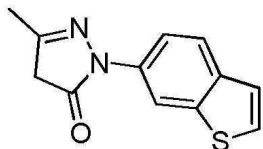


[2597]

[2598] 485-B는 485-A 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2599] LCMS: (ESI) m/z : 149.2 $[\text{M-NH}_2+\text{H}]^+$.

[2600] 단계 3: 1-(벤조[b]티오펜-6-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (485-C)의 합성

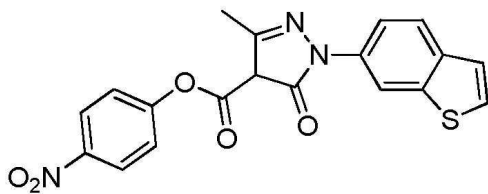


[2601]

[2602] 485-C는 485-B로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2603] LCMS: (ESI) m/z : 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2604] 단계 4: 4-니트로페닐 1-(벤조[b]티오펜-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (485-D)의 합성



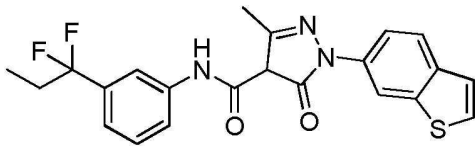
[2605]

[2606] 485-D는 485-C로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2607] LCMS: (ESI) m/z : 396.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2608] 단계 5: 1-(벤조[*b*]티오펜-6-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (485)의 합성

[2609] 화합물 ID: 485



[2610]

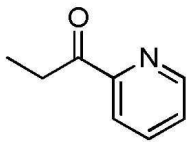
[2611] 485는 485-D로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2612] LCMS: (ESI) m/z : 428.0 [M+H]⁺.

[2613] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2614] 486의 합성

[2615] 단계 1: 1-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (486-A)의 합성

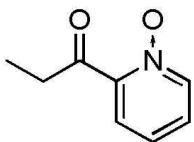


[2616]

[2617] 테트라하이드로푸란 (80 mL) 중 피리딘-2-카르보닐트릴 (10.0 g, 96.1 mmol, 1.0 eq)의 용액(solution)에 에틸 마그네슘 브로마이드 (3 M, 38.4 mL, 1.2 eq)를 -75°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 -75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 염산 용액 (2 M, 50 mL)을 천천히 첨가하여 혼합물을 토크하였다. 수산화나트륨 (2 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 9.50 g (73% 수율)의 486-A를 황색 오일로 얻었다.

[2618] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 8.66 - 8.65 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2619] 단계 2: 2-프로피오닐피리딘 1-옥사이드 (486-B)의 합성

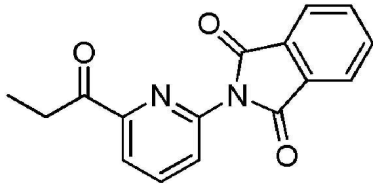


[2620]

[2621] 디클로로메탄 (30 mL) 중 486-A (2.00 g, 14.8 mmol, 1 eq)의 용액에 3-클로로벤조퍼옥소산 (3.60 g, 17.8 mmol, 85% 순도, 1.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 디클로로메탄/메탄올, 10/1로)로 정제하여 1.00 g (45% 수율)의 486-B를 갈색 오일로 얻었다.

[2622] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 8.20 (dd, J = 0.8, 6.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2623] 단계 3: 2-(6-프로피오닐피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (486-C)의 합성

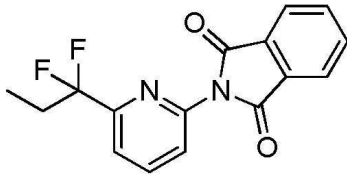


[2624]

[2625] 디클로로메탄 (10 mL) 중 486-B (1.00 g, 6.62 mmol, 1.0 eq)의 용액에 이소인돌린-1,3-디온 (974 mg, 6.62 mmol, 1.0 eq), 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (1.89 g, 9.93 mmol, 1.5 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.71 g, 13.2 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 3/1로)로 정제하여 1.60 g (81% 수율)의 486-C를 담갈색의 고체로 얻었다.

[2626] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 3H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2627] 단계 4: 2-(6-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (486-D)의 합성



[2628]

[2629] 클로로포름 (20 mL) 중 486-C (1.00 g, 3.34 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (5.39 g, 33.4 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징하였다. 이어서, 용액을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 천천히 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수층을 에틸아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 800 mg (63% 수율)의 486-D를 담황색 고체로 얻었다.

[2630] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 4H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[2631] 단계 5: 6-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-아민 (486-E)의 합성



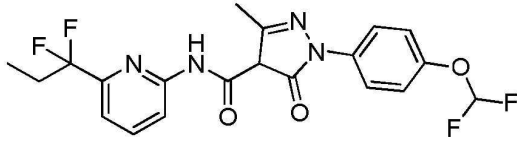
[2632]

[2633] 에탄올 (30 mL) 중 486-D (800 mg, 2.12 mmol, 1.00 eq)의 용액에 히드라진 수화물 (212 mg, 4.24 mmol, 100% 순도, 2.0 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 디클로로메탄 (50 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 디클로로메탄 (50 mL)으로 용리했다. 여액을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 350 mg (87% 수율)의 486-E를 담황색 오일로 얻었다.

[2634] LCMS: (ESI) *m/z*: 173.1[M+H]⁺.

[2635] 단계 6: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(6-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (486)의 합성

[2636] 화합물 ID: 486



[2637]

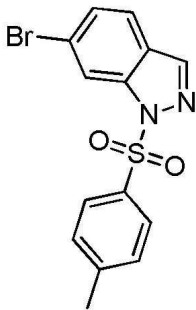
[2638] 486은 298-C 및 486-E로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2639] LCMS: (ESI) m/z : 439.0[M+H]⁺.

[2640] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 6.91 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

[2641] 487의 합성

[2642] 단계 1: 6-브로모-1*H*-인다졸 (487-A)의 합성

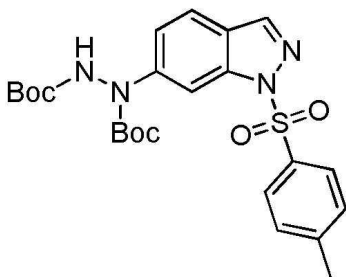


[2643]

[2644] 487-A는 6-브로모-1*H*-인다졸 및 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드로부터 410-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2645] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.55 (d, J =0.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H), 7.59 (dd, J =8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J =8.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H).

[2646] 단계 2: 디-*tert*-부틸 1-(1-토실-1*H*-인다졸-6-일)히드라진-1,2-디카복실레이트 (487-B)의 합성

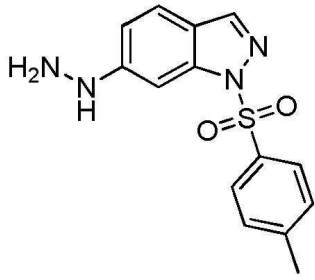


[2647]

[2648] 487-B는 487-A 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2649] ¹H NMR (CDCl₃-*d*, 400 MHz) δ : 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.90-7.15 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 18H).

[2650] 단계 3: 6-히드라지닐-1-토실-1*H*-인다졸 (487-C)의 합성

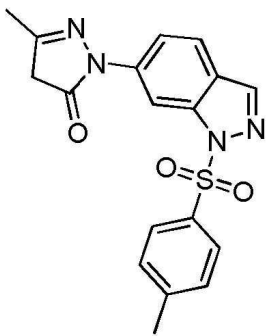


[2651]

[2652] 487-C는 487-B 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2653] LCMS: (ESI) m/z : 303.1 [M+H]⁺.

[2654] 단계 4: 3-메틸-1-(1-토실-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (487-D)의 합성

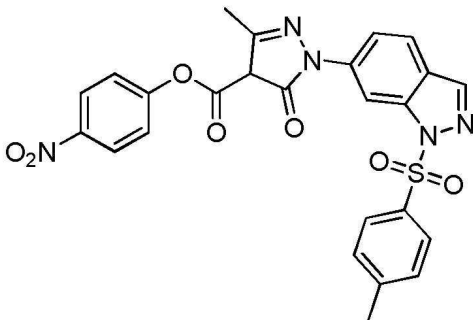


[2655]

[2656] 487-D는 487-C로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2657] LCMS: (ESI) m/z : 369.1 [M+H]⁺.

[2658] 단계 5: 4-니트로페닐 3-메틸-5-옥소-1-(1-토실-1*H*-인다졸-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (487-E)의 합성



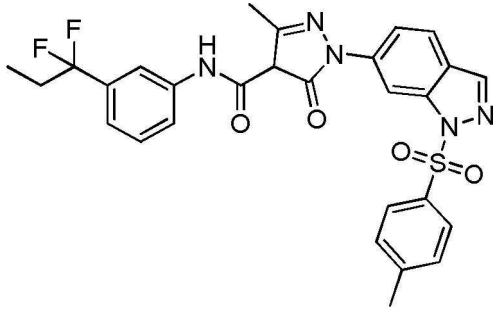
[2659]

[2660] 487-E는 487-D로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2661] LCMS: (ESI) m/z : 534.0 [M+H]⁺.

[2662] 단계 6: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-[1-(*p*-톨릴설포닐)인다졸-6-일]-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (487)의 합성

[2663] 화합물 ID: 487



[2664]

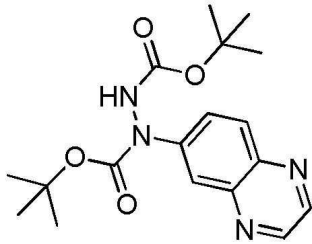
[2665] 487은 487-E로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2666] LCMS: (ESI) m/z : 566.2[M+H]⁺

[2667] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 -7.90 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 -2.15 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[2668] 488의 합성

[2669] 단계 1: 디-*tert*-부틸 1-(퀴놀살린-6-일)히드라진-1,2-디카복실레이트 (488-A)의 합성

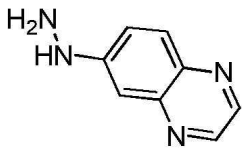


[2670]

[2671] 488-A는 6-브로모퀴놀살린 및 *tert*-부틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)카르바메이트로부터 474-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2672] LCMS: (ESI) m/z : 361.1[M+H]⁺.

[2673] 단계 2: 6-히드라지닐퀴놀살린 (488-B)의 합성

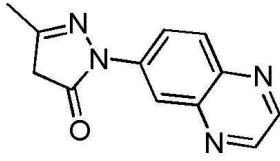


[2674]

[2675] 자기 교반 막대가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 474-A (4.00 g, 10.8 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 후 에틸 아세테이트 (25 mL)를 첨가하였다. 이어서, 염화수소/에틸아세테이트 (4 M, 25 mL, 9.2 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (4 mL)에 용해시켰다. 수산화나트륨 용액(2 M)으로 용액의 pH를 11로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 0.600 g (32% 수율)의 488-B를 황색 고체로 얻었다.

[2676] LCMS: (ESI) m/z : 161.1[M+H]⁺.

[2677] 단계 3: 3-메틸-1-(퀴녹살린-6-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (488-C)의 합성

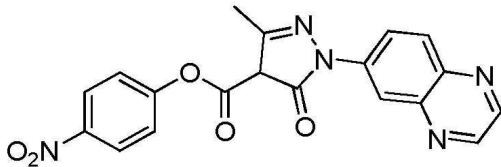


[2678]

[2679] 488-C는 488-B로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2680] LCMS: (ESI) m/z : 227.1[M+H]⁺

[2681] 단계 4: 4-니트로페닐 3-메틸-5-옥소-1-(퀴녹살린-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (488-D)의 합성



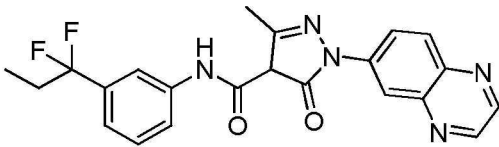
[2682]

[2683] 488-D는 488-C로부터 일반 절차 III를 통하여 수득하였다.

[2684] LCMS: (ESI) m/z : 253.1[M-(*p*-NO₂-PhO)]⁺.

[2685] 단계 5: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(퀴녹살린-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (488)의 합성

[2686] 화합물 ID : 488



[2687]

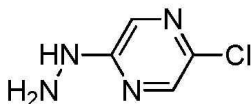
[2688] 488은 488-D로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2689] LCMS: (ESI) m/z : 424.1 [M+H]⁺.

[2690] ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ : 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2691] 489의 합성

[2692] 단계 1: 2-클로로-5-히드라지닐피라진 (489-A)의 합성

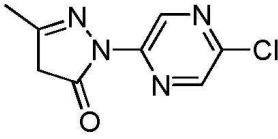


[2693]

[2694] 2-프로판올 (5 mL) 중 2,5-디클로로피라진 (1.00 g, 6.71 mmol, 1.0 eq)의 용액에 히드라진 수화물 (791 mg, 13.4 mmol, 85% 순도, 2.0 eq)을 첨가하고, 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 물 (1 mL x 3)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 450 mg (46% 수율)의 489-A를 백색 고체로 얻었다.

[2695] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.16(s, 1H), 8.03(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.92(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.33(s, 2H).

[2696] 단계 2: 1-(5-클로로피라진-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (489-B)의 합성

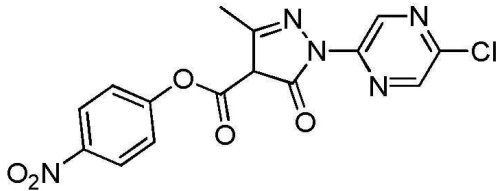


[2697] .
 [2698] 489-B는 489-A로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2699] LCMS: (ESI) m/z : 211.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2700] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 9.42(s, 1H), 8.49(s, 1H), 2.28(s, 3H).

[2701] 단계 3: 4-니트로페닐 1-(5-클로로피라진-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (489-C)의 합성

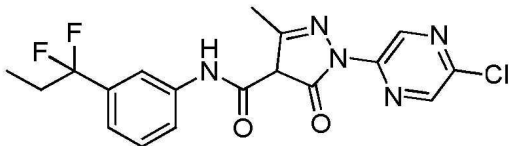


[2702] .
 [2703] 489-C는 489-B로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2704] LCMS: (ESI) m/z : 376.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2705] 단계 4: 1-(5-클로로피라진-2-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (489)의 합성

[2706] 화합물 ID: 489



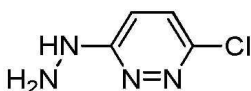
[2707] .
 [2708] 489은 489-C로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2709] LCMS: (ESI) m/z : 407.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2710] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 9.50(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.63(s, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.26-2.14(m, 2H), 0.99(t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[2711] 490의 합성

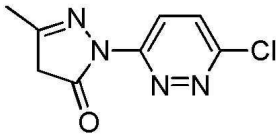
[2712] 단계 1: 3-클로로-6-히드라지닐피리다진 (490-A)의 합성



[2713] .
 [2714] 490-A는 3,6-디클로로피리다진 및 히드라진 수화물으로부터 489-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2715] LCMS: (ESI) m/z : 145.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2716] 단계 2: 1-(6-클로로피리다진-3-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (490-B)의 합성

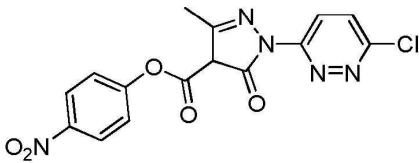


[2717]

[2718] 490-B는 490-A로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2719] LCMS: (ESI) m/z : 211.0 [M+H]⁺.

[2720] 단계 3: 4-니트로페닐 1-(6-메톡시피리다진-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (490-C)의 합성



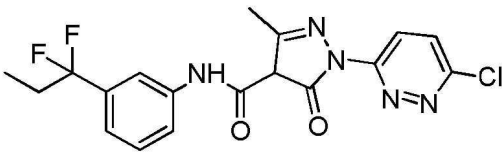
[2721]

[2722] 490-C는 490-B로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2723] LCMS: (ESI) m/z : 237.0 [M-(p-NO₂-PhO)]⁺.

[2724] 단계 4: 1-(6-클로로피리다진-3-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (490)의 합성

[2725] 화합물 ID: 490



[2726]

[2727] 490은 490-C로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2728] LCMS: (ESI) m/z : 407.9 [M+H]⁺.

[2729] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.77(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21(d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.27-2.14(m, 2H), 1.00(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2730] 491의 합성

[2731] 단계 1: 1-브로모-3-(2,2-디에톡시에톡시)벤젠 (491-A)의 합성



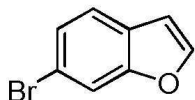
[2732]

[2733] *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중수소화 나트륨 (1.27 g, 31.8 mmol, 60% 순도, 1.1 eq)의 현탁액에 *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 3-브로모페놀 (5.00 g, 28.9 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 진공하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합

물에 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄 (6.83 g, 34.7 mmol, 1.2 eq)을 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 빙수 (200 mL)을 천천히 첨가하여 혼합물을 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 15.5 g (93% 수율)의 **491-A**를 담황색 오일로 얻었다.

[2734] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 4.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.59 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 6H).

[2735] 단계 2: 6-브로모벤조푸란 (491-B)의 합성

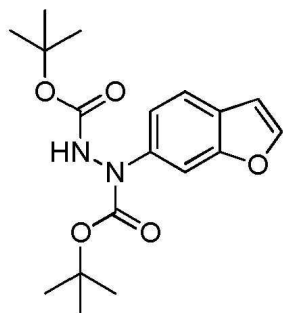


[2736]

[2737] 클로로벤젠 (30 mL) 중 폴리인산 (30.0 g)의 용액에 클로로벤젠 (30 mL) 중 **491-A** (14.0 g, 48.4 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 130℃에서 교반하였다. 포화 수성 수산화나트륨 (2 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 10/1로)로 정제하여 **491-B** 및 **492-A**의 혼합물을 5.50 g (조질) 얻었다.

[2738] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H).

[2739] 단계 3: 디-tert-부틸 1-(벤조푸란-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (491-C)의 합성

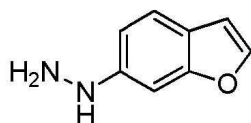


[2740]

[2741] **491-C**는 **91-B** 및 디-tert-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 **410-B** 와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2742] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.78 - 9.70 (m, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 2H), 8.27 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 1.40 (s, 36H).

[2743] 단계 4: 벤조푸란-6-일히드라진 (491-D)의 합성

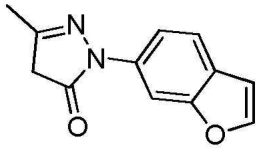


[2744]

[2745] **491-D**는 **491-C** 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 **410-C**와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2746] LCMS: (ESI) m/z : 149.1 [M+H]⁺.

[2747] 단계 5: 1-(벤조푸란-6-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (491-E)의 합성

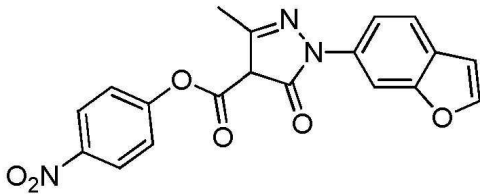


[2748]

[2749] 491-E는 491-D로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2750] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

[2751] 단계 6: 4-니트로페닐 1-(벤조푸란-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (491-F)의 합성



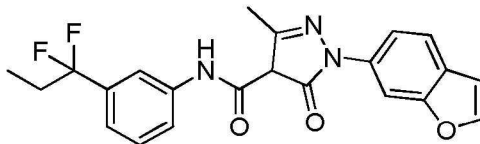
[2752]

[2753] 491-F는 491-E로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2754] LCMS: (ESI) m/z : 380.1 [M+H]⁺.

[2755] 단계 7: 1-(벤조푸란-6-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (491)의 합성

[2756] 화합물 ID: 491



[2757]

[2758] 491은 491-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2759] LCMS: (ESI) m/z : 412.1[M+H]⁺.

[2760] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.88 - 7.86 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93(d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2761] 492의 합성

[2762] 단계 1: 4-브로모벤조푸란 (492-A)의 합성

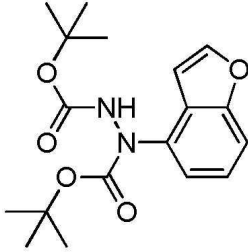


[2763]

[2764] 492-A는 491-A 및 폴리인산으로부터 491-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2765] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H).

[2766] 단계 2: 디-*tert*-부틸 1-(벤조푸란-4-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (492-B)의 합성

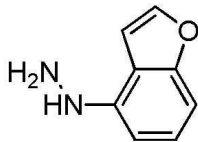


[2767]

[2768] 492-B는 492-A 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 491-C와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2769] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.78 - 9.70 (m, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 2H), 8.27 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 1.40 (s, 36H).

[2770] 단계 3: 벤조푸란-4-일히드라진 (492-C)의 합성

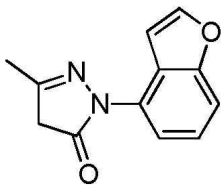


[2771]

[2772] 492-C는 492-B 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 491-D와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2773] LCMS: (ESI) m/z : 149.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2774] 단계 4: 1-(벤조푸란-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (492-D)의 합성

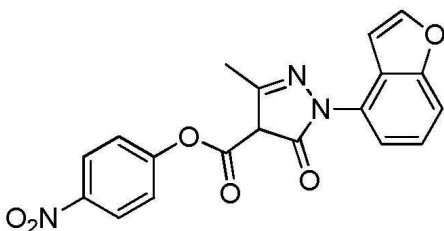


[2775]

[2776] 492-D는 492-C로부터 일반 절차 II를 통하여 획득하였다.

[2777] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

[2778] 단계 5: 4-니트로페닐 1-(벤조푸란-4-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (492-E)의 합성



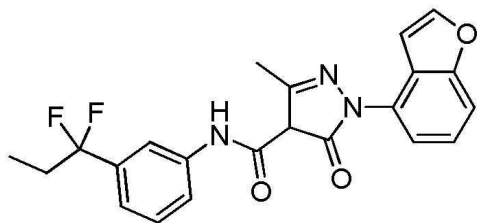
[2779]

[2780] 492-E는 492-D로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2781] LCMS: (ESI) m/z : 380.1 [M+H]⁺.

[2782] 단계 6: 1-(벤조푸란-4-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (492)의 합성

[2783] 화합물 ID: 492



[2784]

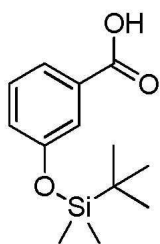
[2785] 492는 492-E로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2786] LCMS: (ESI) m/z : 412.1 [M+H]⁺.

[2787] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.88 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2788] 493의 합성

[2789] 단계 1: 3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)벤조산 (493-A)의 합성

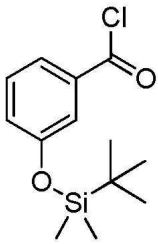


[2790]

[2791] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-하이드록시벤조산 (1.00 g, 7.24 mmol, 1.0 eq)을 첨가한 다음 디클로로메탄 (10 mL) 및 트리에틸아민 (2.20 g, 21.7 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 이어서, 디클로로메탄 (5 mL) 중 *tert*-부틸클로로디메틸실란 (2.18 g, 14.5 mmol, 2.0 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 테트라하이드로푸란 (10 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 수산화나트륨 용액 (2 M, 4 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (10 mL)로 희석한 다음, 염산 용액(1M)으로 혼합물의 pH를 6으로 조정하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 100/1에서 50/1로)로 정제하여 1.80 g (96% 수율)의 493-A를 담황색 고체로 얻었다.

[2792] LCMS: (ESI) m/z : 253.1 [M+H]⁺.

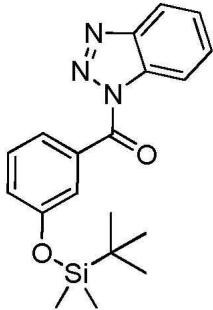
[2793] 단계 2: 3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)벤조일 클로라이드 (493-B)의 합성



[2794]

[2795] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 493-A (1.00 g, 3.85 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 디클로로메탄 (10 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (28.2 mg, 385 μmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시켰다. 다음으로, 디클로로메탄 (5 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (733 mg, 5.78 mmol, 1.5 eq)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 1.00 g (조질)의 493-B를 황색 오일로 얻었다.

[2796] 단계 3: (1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)메타논 (493-C)의 합성

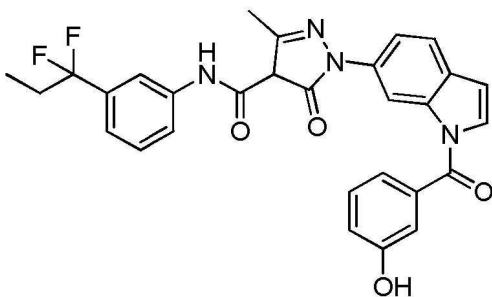


[2797]

[2798] 자기 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 1*H*-벤조트리아졸 (330 mg, 2.77 mmol, 1.5 eq), 트리에틸아민 (187 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 디클로로메탄 (10 mL)을 첨가하였다. 이어서, 디클로로메탄 (5 mL) 중 493-B (500 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 700 mg (조질)의 493-C를 황색 고체로 얻었다.

[2799] 단계 4: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(3-하이드록시벤조일)-1*H*-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (493)의 합성

[2800] 화합물 ID : 493



[2801]

[2802] 자기 교반 막대가 장착된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 369 (100 mg, 244 μmol, 1.0 eq)를 첨가한 후 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 수소화 나트륨 (19.5 mg, 487 μmol, 60% 순도, 2.0 eq)을 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 493-C (129 mg, 365 μmol, 1.5 eq)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 염산 용액 (2 mL, 1M)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (2 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: UniSil 3-100 C18 UItra (150*25mm*3um); 이동상: [물 (0.225% 포름

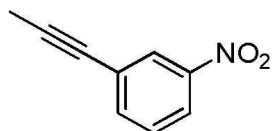
산)-아세트니트릴]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 24.5 mg (19% 수율)의 **493**를 황색 고체로 얻었다.

[2803] LCMS: (ESI) m/z : 531.0 [M+H]⁺

[2804] ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ : 8.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.07 ($J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2805] **494의 합성**

[2806] **단계 1: 1-니트로-3-(프로프-1-인-1-일)벤젠 (494-A)의 합성**

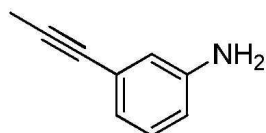


[2807]

[2808] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 1-에틸닐-3-니트로-벤젠 (1.00 g, 6.80 mmol, 1.0 eq)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M, 20.4 mL, 3.0 eq)를 -78°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 요오도메탄 (2.89 g, 20.4 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염산 수용액 (1 M, 50 mL)을 첨가하여 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (순수 석유 에테르)로 정제하여 0.900 g (82% 수율)의 **494-A**를 무색 오일로 얻었다.

[2809] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-*d*) δ : 8.24 (t, $J= 2.0$ Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

[2810] **단계 2: 3-(프로프-1-인-1-일)아닐린 (494-B)의 합성**

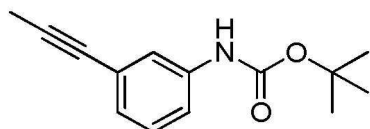


[2811]

[2812] 에탄올 (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 **494-A** (0.900 g, 5.58 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (1.56 g, 27.9 mmol, 5.0 eq) 및 염화암모늄 (1.49 g, 27.9 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL)로 희석한 다음, 규조암을 통해 여과하였다. 여액을 수집하고 염수 (50 mL)로 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 0.750 g (조질)의 **494-B**를 황색 오일로 얻었다.

[2813] LCMS: (ESI) m/z : 132.3 [M+H]⁺.

[2814] **단계 3: tert-부틸 (3-(프로프-1-인-1-일)페닐)카르바메이트 (494-C)의 합성**



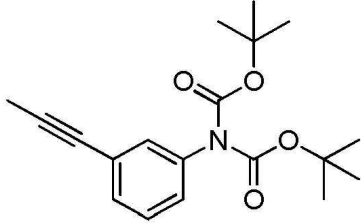
[2815]

[2816] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 **494-B** (0.750 g, 5.72 mmol, 1.0 eq) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.50 g, 6.86 mmol, 1.2 eq)의 용액을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 시간 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 10/1)로 정제하여 1.20 g (88% 수율)의 **494-C**를 황색 오일로 얻었다.

[2817] LCMS: (ESI) m/z : 254.1 [M+Na]⁺.

[2818] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[2819] 단계 4: *tert*-부틸 *N-tert*-부톡시카르보닐-*N*-(3-프로프-1-이닐페닐)카르바메이트 (494-D)의 합성

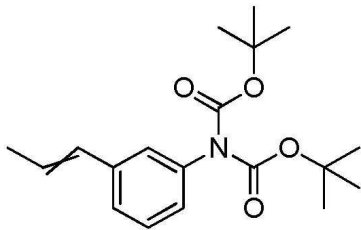


[2820]

[2821] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 494-C (0.960 g, 4.03 mmol, 1.0 eq) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.05 g, 4.83 mmol, 1.2 eq)의 용액에 트리에틸아민 (611 mg, 6.04 mmol, 1.5 eq) 및 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (98.4 mg, 805 μ mol, 0.20 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1)로 정제하여 1.20 g (90% 수율)의 494-D를 황색 고체로 얻었다.

[2822] LCMS: (ESI) m/z : 685.3 [2M+Na]⁺.

[2823] 단계 5: *tert*-부틸 *N-tert*-부톡시카르보닐-*N*-(3-프로프-1-에닐페닐)카르바메이트 (494-E)의 합성



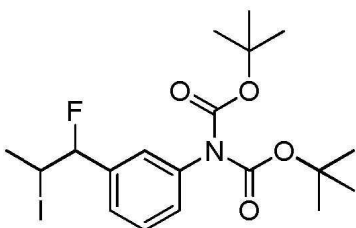
[2824]

[2825] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 494-D (0.530 g, 1.60 mmol, 1.0 eq)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)디클로라이드 (56.1 mg, 80.0 μ mol, 0.050 eq), 아연 분말 (627 mg, 9.60 mmol, 6.0 eq) 및 디요오도아연 (1 M, 1.60 mL, 1.0 eq)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 (50 psi) 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (30 mL)에 붓고 에틸아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 20/1에서 10/1)로 정제하여 0.500 g (87% 수율)의 494-E를 황색 오일로 얻었다.

[2826] LCMS: (ESI) m/z : 689.3 [2M+Na]⁺.

[2827] 단계 5: *tert*-부틸 *N-tert*-부톡시카르보닐-*N*-[3-(1-플루오로-2-요오도-프로필)페닐]카르바메이트의 합성

[2828] (494-F)



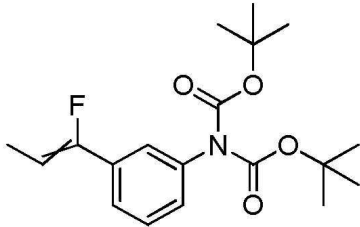
[2829]

[2830] 디클로로메탄 (6 mL) 중 494-E (0.300 g, 837 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 1-요오도피롤리딘-2,5-디온 (297 mg, 1.32 mmol, 1.6 eq) 및 디수소 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (398 mg, 1.32 mmol, 1.6 eq)를 0°C에서 첨가

하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 (20 mL)로 희석하고 염산 수용액 (0.1M, 20 mL x 2)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 50/1)로 정제하여 0.350 g (87% 수율)의 **494-F**를 황색 오일로 얻었다.

[2831] LCMS: (ESI) m/z : 368.1 [M+H-2tBu]⁺.

[2832] 단계 6: *tert*-부틸 *N-tert*-부톡시카르보닐-*N*-(3-(1-플루오로프로프-1-엔일)페닐)카르바메이트 (**494-G**)의 합성

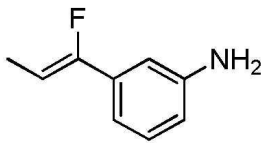


[2833]

[2834] 디클로로메탄 (5 mL) 중 **494-F** (0.300 g, 626 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔 (143 mg, 939 μ mol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 50/1)로 정제하여 140 mg (51% 수율)의 **494-G**를 황색 오일로 얻었다.

[2835] LCMS: (ESI) m/z : 725.1 [2M+Na]⁺.

[2836] 단계 7: (*Z*)-3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)아닐린 (**494-H**)의 합성



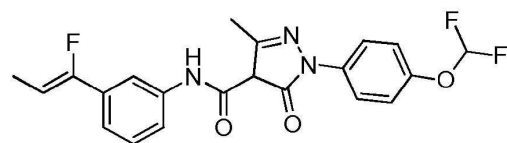
[2837]

[2838] 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 **494-G** (140 mg, 319 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 하이드로클로라이드/디옥산 (4 M, 0.5 mL, 6.3 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액으로 잔류물을 pH=8로 조정하고 에틸아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 이동상: [물 (10mM 중탄산 암모늄)-아세트니트릴]; B%: 36%-56%, 10분)로 정제한 다음, 동결 건조하여 18.0 mg (37% 수율)의 **494-H**를 황색 오일로 얻었다.

[2839] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.43 (dq, J = 37.2, 7.2 Hz, 1H), 3.88 -3.51 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 3H).

[2840] 단계 8: (*Z*)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (**494**)의 합성

[2841] 화합물 ID: 494



[2842]

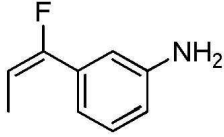
[2843] **494**는 **298-C** 및 **494-H**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2844] LCMS: (ESI) m/z : 418.1 [M+H]⁺.

[2845] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 5.58 (dq, $J = 37.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.80 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 3H).

[2846] 495의 합성

[2847] 단계 1: (E)-3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)아닐린 (495-A)의 합성



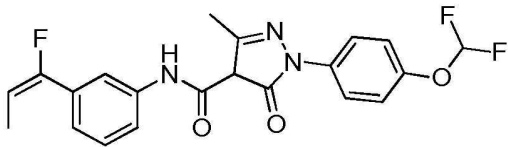
[2848]

[2849] 495-A는 494-G 및 하이드로클로라이드/디옥산으로부터 494-H와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2850] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.43 (dq, $J = 22.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.73 (br s, 2H), 1.79 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 3H).

[2851] 단계 2: (E)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (495)의 합성

[2852] 화합물 ID: 495



[2853]

[2854] 495는 298-C 및 495-A로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2855] LCMS: (ESI) m/z : 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2856] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (br t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 5.45 (dq, $J = 22.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 3H).

[2857] 496의 합성

[2858] 단계 1: 디에톡시포스포릴-(3-니트로페닐)메탄올 (496-A)의 합성.



[2859]

[2860] 3-니트로벤즈알데하이드 (5.00 g, 33.1 mmol, 1.0 eq)를 1-에톡시포스포노일옥시에탄 (4.60 g, 33.1 mmol, 1.0 eq)에 40°C에서 용해시켰다. 용액을 25°C로 만들고 불화칼륨 (9.60 g, 165 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 3차-부틸 에테르 (30 mL)로 분쇄하여 50 g (89% 수율)의 496-A를 담황색 고체로 얻었다.

[2861] LCMS: (ESI) m/z : 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2862] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3-d) δ : 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz,

1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 1.33 - 1.25 (m, 6H).

[2863] 단계 2: 1-[디에톡시포스포릴(플루오로)메틸]-3-니트로-벤젠 (496-B)의 합성.

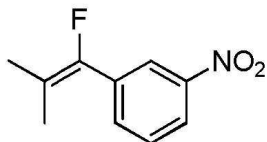


[2864]

[2865] 디클로로메탄 (50 mL) 중 496-A (5.00 g, 17.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디클로로메탄 (10 mL) 중 디에틸아민기 황 트리플루오라이드 (4.20 g, 26 mmol, 1.5 eq)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL)에 붓고 디클로로메탄 (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 3.50 g (70% 수율)의 496-B를 황색 오일로 얻었다.

[2866] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ: 8.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 44.4, 8.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 6H).

[2867] 단계 3: 1-(1-플루오로-2-메틸-프로프-1-에닐)-3-니트로-벤젠 (496-C)의 합성.



[2868]

[2869] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 496-B (200 mg, 687 μmol, 1.0 eq)의 용액에 리튬 디소프로필아미드 (2 M, 687 μL, 2.0 eq)를 -78°C에서 첨가하고, -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 아세톤 (120 mg, 2.06 mmol, 3.0 eq)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 (30 mL)으로 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기층을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 130 mg (조질)의 496-C를 흑갈색 오일로 얻었다.

[2870] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 8.29 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).

[2871] 단계 4: 3-(1-플루오로-2-메틸-프로프-1-에닐)아닐린 (496-D)의 합성.



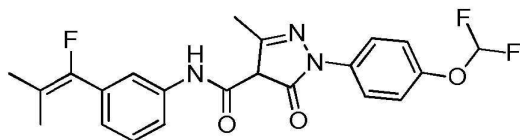
[2872]

[2873] 에탄올 (2.5 mL) 중 496-C (130 mg, 666 μmol, 1.0 eq)의 용액에 물 (0.5 mL), 염화암모늄 (178 mg, 3.33 mmol, 5.0 eq) 및 철 분말 (186 mg, 3.33 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 50/1에서 5/1로)로 정제하여 80.0 mg (61% 수율)의 496-D 를 황색 액체로 얻었다.

[2874] LCMS: (ESI) *m/z*: 166.1 [M+H]⁺.

[2875] 단계 5: 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-*N*-[3-(1-플루오로-2-메틸-프로프-1-에닐)페닐]-3-메틸-5-옥소-4 π -피라졸-4-카르복사미드 (496)의 합성.

[2876] 화합물 ID: 496



[2877]

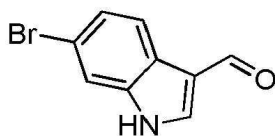
[2878] 아세트오니트릴 (3 mL) 중 **496-D** (80.0 mg, 407 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 트리에틸아민 (123 mg, 1.22 mmol, 3.0 *eq*) 및 **298-C** (330 mg, 814 μmol , 2.0 *eq*)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 곧바로 농축한 다음, 에틸아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 유기층을 염산 (15 mL, 0.5 M)으로 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 pre-TLC (석유 에테르/에틸아세테이트, 0/1)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC (컬럼: UniSil 3-100 C18 UItra (150*25mm*3 μm); 이동상: [물 (0.225%포름산)-아세트오니트릴]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 15.6 mg (9% 수율)의 **496**를 황색 고체로 얻었다.

[2879] LCMS: (ESI) m/z : 432.2 [M+H]⁺.

[2880] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.83 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 6H).

[2881] 497의 합성

[2882] 단계 1: 6-브로모-1*H*-인돌-3-카르보알데하이드 (497-A)의 합성



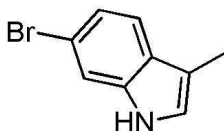
[2883]

[2884] 포스포릴 트리클로라이드 (4.89 g, 31.9 mmol, 1.3 *eq*)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (14.3 g, 195 mmol, 7.6 *eq*)에 0°C에서 적가하였다. 이를 0°C에서 30분 동안 교반하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 6-브로모-1*H*-인돌 (5.00 g, 25.5 mmol, 1.0 *eq*)을 혼합물에 첨가하였다. 이를 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 슬러리를 여과하여 4.80 g (83% 수율)의 **497-A**를 적색 고체로 얻었다.

[2885] LCMS: (ESI) m/z : 224.3 [M+H]⁺.

[2886] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.22 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H).

[2887] 단계 2: 6-브로모-3-메틸-1*H*-인돌 (497-B)의 합성

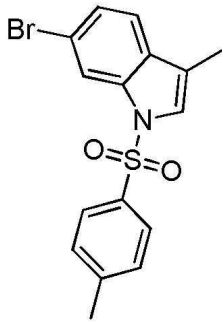


[2888]

[2889] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 **497-A** (3.80 g, 16.8 mmol, 1.0 *eq*)의 용액에 알루미늄 (III) 수소화리튬 (1.27 g, 33.6 mmol, 2.0 *eq*)을 0°C에서 첨가하였다. 이를 질소 하에 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 염산 용액 (1 M, 100 mL)으로 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3.60 g (조질)의 **497-B**를 황색 고체로 얻었다.

[2890] LCMS: (ESI) m/z : 210.1 [M+H]⁺.

[2891] 단계 3: 6-브로모-3-메틸-1-토실-1*H*-인돌 (497-C)의 합성

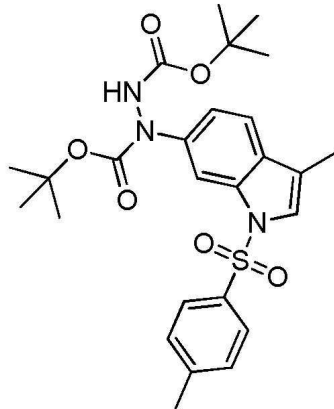


[2892]

[2893] 497-C는 497-B 및 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드로부터 410-A와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2894] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 ~7.50 (m, 1H), 7.45 ~7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

[2895] 단계 4: 디-*tert*-부틸 1-(3-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (497-D)의 합성

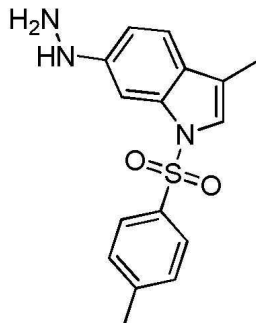


[2896]

[2897] 497-D는 497-C 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2898] LCMS: (ESI) m/z : 538.1 [M+H] $^+$.

[2899] 단계 5: 6-히드라지닐-3-메틸-1-토실-1*H*-인돌 (497-E)의 합성

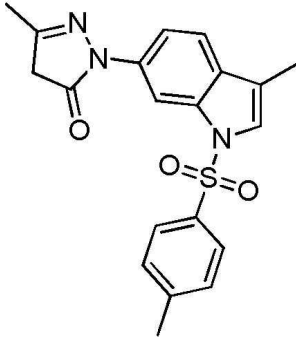


[2900]

[2901] 497-E는 497-D 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2902] LCMS: (ESI) m/z : 316.1 [M+H] $^+$.

[2903] 단계 6: 3-메틸-1-(3-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (497-F)의 합성

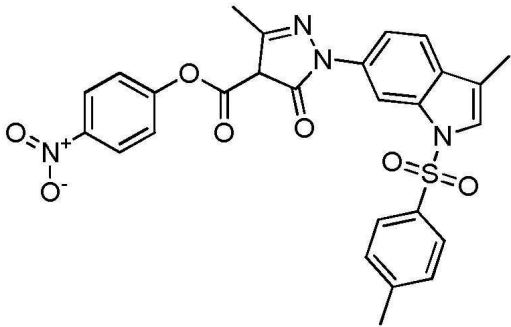


[2904]

[2905] 497-F는 497-E로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2906] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 ~7.58 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).

[2907] 단계 7: 4-니트로페닐 3-메틸-1-(3-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (497-G)의 합성

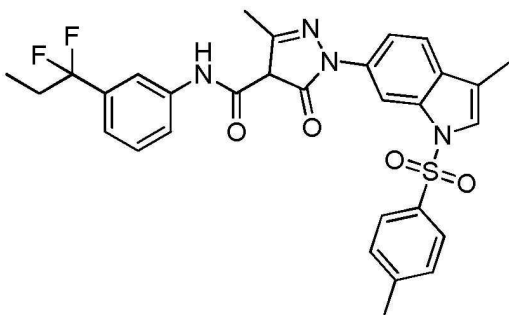


[2908]

[2909] 497-G는 497-F로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2910] LCMS: (ESI) m/z : 546.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2911] 단계 8: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (497-H)의 합성

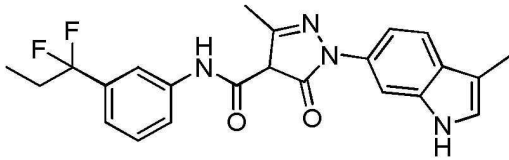


[2912]

[2913] 497-H는 502-G로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2914] LCMS: (ESI) m/z : 579.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2915] 단계 9: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (497-I)의 합성

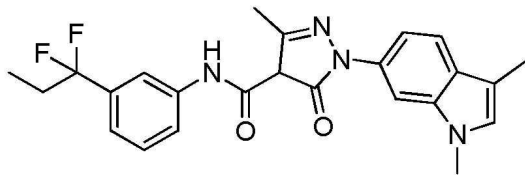


[2916]
 [2917] 497-I는 497-H 및 수산화칼륨으로부터 410과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2918] LCMS: (ESI) m/z : 425.0 [M+H]⁺.

[2919] 단계 10: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1,3-디메틸-1*H*-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (497)의 합성

[2920] 화합물 ID: 497



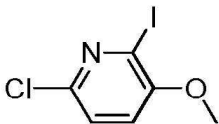
[2921]
 [2922] 497은 497-I 및 요오도메탄으로부터 366과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2923] LCMS: (ESI) m/z : 439.1 [M+H]⁺.

[2924] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.04 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13~7.17 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (br s, 3H), 2.27 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 2.17~2.24 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2925] 498의 합성

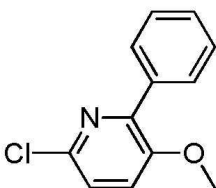
[2926] 단계 1: 6-클로로-2-요오도-3-메톡시피리딘 (498-A)의 합성



[2927]
 [2928] 아세트니트릴 (30 mL) 중 223-A (3.00 g, 11.7 mmol, 1.0 eq)의 용액에 탄산칼륨 (3.25 g, 23.5 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 요오도메탄 (2.50 g, 17.6 mmol, 1.5 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 이를 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 퀀칭한 다음, 에틸아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 2.80 g (88% 수율)의 498-A를 황색 고체로 얻었다.

[2929] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.50 ~7.47 (m, 1H), 7.44 ~7.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

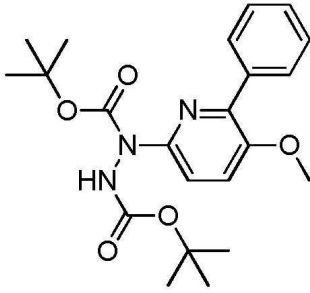
[2930] 단계 2: 6-클로로-3-메톡시-2-페닐피리딘 (498-B)의 합성



[2931]
 [2932] 498-B는 498-A 및 페닐보론산으로부터 223-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2933] LCMS: (ESI) m/z : 220.1 $[M+H]^+$.

[2934] 단계 3: 디-*tert*-부틸 1-(5-메톡시-6-페닐피리딘-2-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (498-C)의 합성

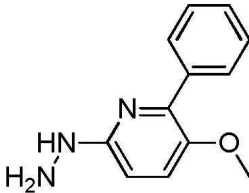


[2935]

[2936] 498-C는 498-B 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2937] LCMS: (ESI) m/z : 416.2 $[M+H]^+$.

[2938] 단계 4: 6-히드라지닐-3-메톡시-2-페닐피리딘 (498-D)의 합성

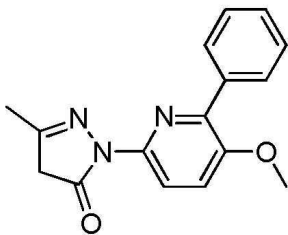


[2939]

[2940] 498-D는 498-C 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2941] LCMS: (ESI) m/z : 216.1 $[M+H]^+$.

[2942] 단계 5: 1-(5-메톡시-6-페닐피리딘-2-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (498-E)의 합성

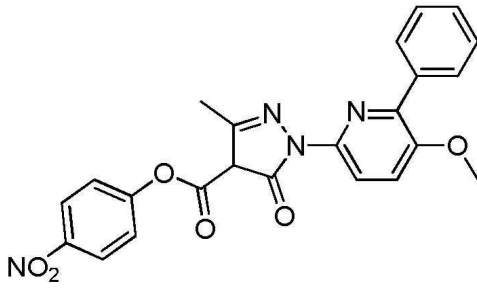


[2943]

[2944] 498-E는 498-D로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2945] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.00 ~11.53 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 ~7.65 (m, 1H), 7.53 ~7.39 (m, 3H), 5.45 ~5.11 (m, 1H), 3.90 ~3.86 (m, 3H), 2.20 ~2.14 (m, 3H).

[2946] 단계 6: 4-니트로페닐 1-(5-메톡시-6-페닐피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (498-F)의 합성



[2947]

[2948]

498-F는 498-E로부터 일반 절차 III을 통하여 획득하였다.

[2949]

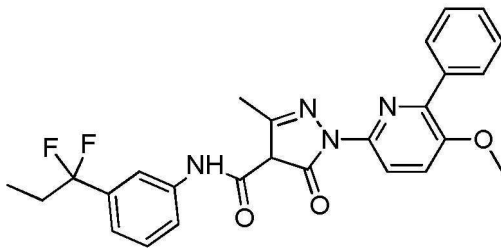
LCMS: (ESI) m/z : 447.3 [M+H]⁺.

[2950]

단계 7: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (498)의 합성

[2951]

화합물 ID: 498



[2952]

[2953]

498은 498-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[2954]

LCMS: (ESI) m/z : 479.1 [M+H]⁺.

[2955]

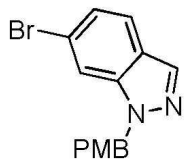
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.80 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 ~7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 ~7.42 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.27 ~2.17 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2956]

499의 합성

[2957]

단계 1: 6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸 (499-A)의 합성



[2958]

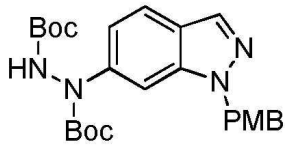
[2959]

N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 6-브로모-1*H*-인다졸 (1.60 g, 8.12 mmol, 1.0 eq)의 용액에 탄산칼륨 (2.24 g, 16.2 mmol, 2.0 eq)을 첨가하고, 25°C에서 30분 동안 교반한 다음, *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠 (1.53 g, 9.74 mmol, 1.2 eq)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)을 첨가하여 퀀칭하고, 에틸아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2.50 g (97% 수율)의 499-A를 갈색 액체로 얻었다.

[2960]

LCMS: (ESI) m/z : 319.0 [M+H]⁺.

[2961] 단계 2: 디-*tert*-부틸 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (499-B)의 합성

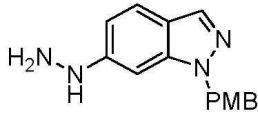


[2962]

[2963] 499-B는 499-A 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2964] LCMS: (ESI) m/z : 469.2 [M+H]⁺.

[2965] 단계 3: 6-히드라지닐-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸 (499-C)의 합성

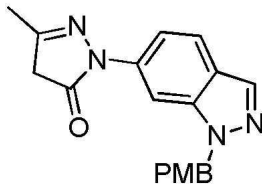


[2966]

[2967] 499-C는 499-B 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2968] LCMS: (ESI) m/z : 269.1 [M+H]⁺.

[2969] 단계 4: 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸-6-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (499-D)의 합성

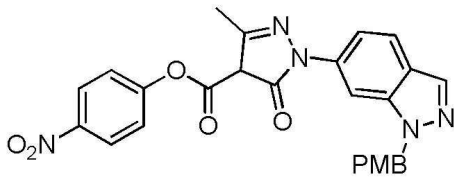


[2970]

[2971] 499-D는 499-C로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[2972] LCMS: (ESI) m/z : 335.1 [M+H]⁺.

[2973] 단계 5: 4-니트로페닐 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (499-E)의 합성

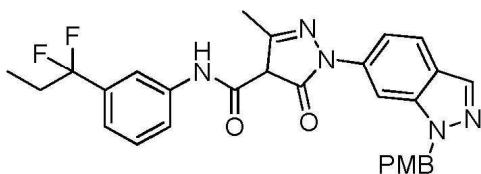


[2974]

[2975] 499-E는 499-D로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[2976] LCMS: (ESI) m/z : 500.1 [M+H]⁺.

[2977] 단계 6: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-인다졸-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (499-F)의 합성



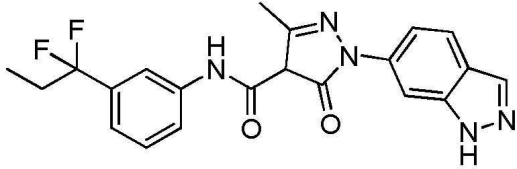
[2978]

[2979] 499-F는 499-E로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[2980] LCMS: (ESI) m/z : 532.2 [M+H]⁺.

[2981] 단계 7: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1*H*-인다졸-6-일)-3-메틸-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복사미드 (499)의 합성

[2982] 화합물 ID: 499



[2983]

[2984] 메탄올 (5 mL) 중 499-F (800 mg, 1.51 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Pd/C (200 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 이것을 수소 (15 psi) 하에 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 10/1 내지 0/1)로 2회 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-TLC (에틸아세테이트/ 메탄올, 10/1)로 정제하여 불순한 생성물을 얻었다. 불순한 생성물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세토니트릴]; B%: 35%-65%, 7분)로 정제하여 7.40 mg (1% 수율)의 499를 황색 고체로 얻었다.

[2985] LCMS: (ESI) m/z : 412.1 [M+H]⁺.

[2986] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.94 -7.84 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[2987] 500의 합성

[2988] 단계 1: 6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸 (500-A)의 합성

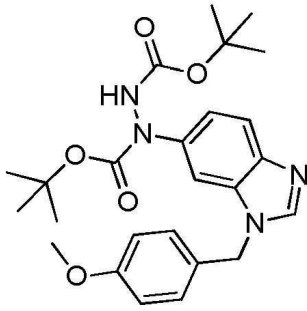


[2989]

[2990] 500-A는 6-브로모-1*H*-벤조이미다졸 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠으로부터 499와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[2991] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 30.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 ~7.32 (m, 1H), 7.32 ~7.27 (m, 2H), 6.92 ~6.87 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).

[2992] 단계 2: 디-*tert*-부틸 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (500-B)의 합성

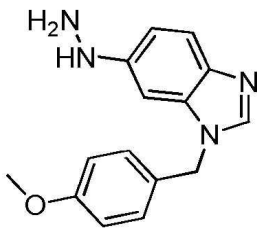


[2993]

[2994] 500-B는 500-A 및 디-*tert*-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 499-B와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2995] LCMS: (ESI) m/z : 469.2 [M+H]⁺.

[2996] 단계 3: 6-히드라지닐-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸 (500-C)의 합성

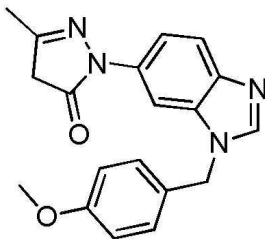


[2997]

[2998] 500-C는 500-B 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 499-C와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[2999] LCMS: (ESI) m/z : 269.1 [M+H]⁺.

[3000] 단계 4: 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (500-D)의 합성

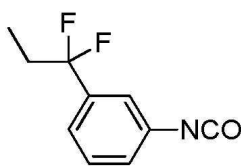


[3001]

[3002] 500-D는 500-C로부터 일반 절차 II를 통하여 획득하였다.

[3003] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.42 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.86 ~7.72 (m, 1H), 7.70 ~7.63 (m, 1H), 7.57 ~7.51 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 22.0, 8.8 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 5.44 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.72 ~3.70 (m, 3H), 2.14 ~2.08 (m, 3H).

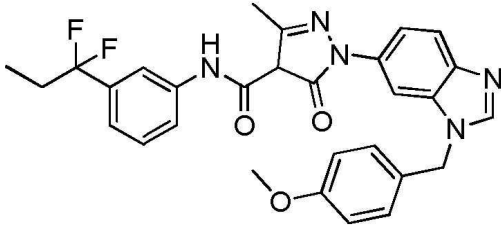
[3004] 단계 5: 1-(1,1-디플루오로프로필)-3-이소시아네이트벤젠 (500-E)의 합성



[3005]

[3006] 500-E는 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린 및 트리포스겐으로부터 405-D와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3007] 단계 6: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (500-F)의 합성



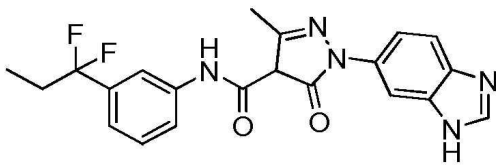
[3008]

[3009] 500-F는 500-D 및 500-E로부터 405와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3010] LCMS: (ESI) m/z : 532.3 [M+H]⁺.

[3011] 단계 6: 1-(1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (500)의 합성

[3012] 화합물 ID: 500



[3013]

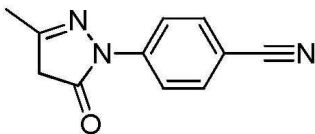
[3014] 500은 500-F 및 수소로부터 499와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3015] LCMS: (ESI) m/z : 412.1 [M+H]⁺.

[3016] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 ~7.69 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23~2.14 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3017] 501의 합성

[3018] 단계 1: 4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조니트릴 (501-A)의 합성

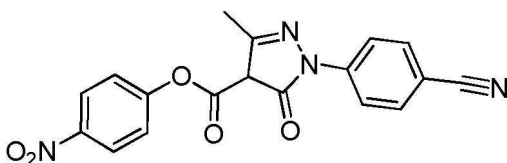


[3019]

[3020] 501-A는 4-히드라지노벤조니트릴로부터 일반 절차 II를 통하여 획득하였다.

[3021] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 2.24 (s, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 1 H) 3.49 (s, 1 H) 7.68 (d, J =8.88 Hz, 2 H) 8.08 (d, J =8.88 Hz, 2 H).

[3022] 단계 2: 4-니트로페닐 1-(4-시아노페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (501-B)의 합성



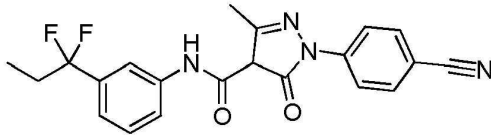
[3023]

[3024] 501-B는 501-A로부터 일반 절차 III을 통하여 획득하였다.

[3025] LCMS: (ESI) m/z : 365.2 $[M+H]^+$.

[3026] 단계 3: 1-(4-시아노페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (501)의 합성

[3027] 화합물 ID: 501



[3028]

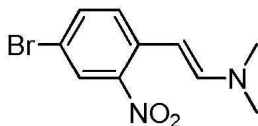
[3029] 501은 501-B 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3030] LCMS: (ESI) m/z : 397.2 $[M+H]^+$.

[3031] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 2.20 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.00 - 8.04 (m, 2 H) 10.66 (s, 1 H).

[3032] 502의 합성

[3033] 단계 1: (*E*)-2-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N,N*-디메틸-에텐아민 (502-A)의 합성

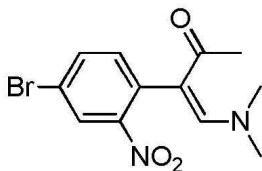


[3034]

[3035] *N,N*-디메틸 포름아미드 (20 mL) 중 4-브로모-1-메틸-2-니트로-벤젠 (10.0 g, 46.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 *N,N*-디메틸 포름아미드 디메틸아세탈 (36.0 g, 301 mmol, 6.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 켄칭한 다음, 에틸아세테이트 (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (400 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 12.0 g (96% 수율)의 502-A를 적색 액체로 얻었다.

[3036] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 -7.30 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H).

[3037] 단계 2: (*Z*)-3-(4-브로모-2-니트로-페닐)-4-(디메틸아미노)부트-3-엔-2-온 (502-B)의 합성

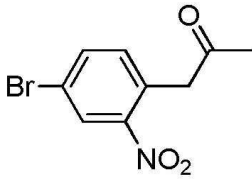


[3038]

[3039] 테트라하이드로푸란 (60 mL) 중 502-A (12.0 g, 42.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 피리딘 (5.40 g, 67.9 mmol, 1.6 eq) 및 아세틸 클로라이드 (4.70 g, 59.4 mmol, 1.4 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 물 (150 mL)로 희석한 다음, 에틸아세테이트 (80 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 12.4 g (조질)의 502-B를 적색 액체로 얻었다.

[3040] LCMS: (ESI) m/z : 313.0, 315.0 $[M+H]^+$.

[3041] 단계 3: 1-(4-브로모-2-니트로-페닐)프로판-2-온 (502-C)의 합성

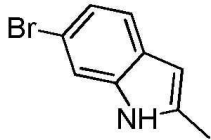


[3042]

[3043] 디옥산 (150 mL) 중 502-B (12.4 g, 39.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻고 물 (150 mL)로 희석한 다음, 에틸아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 30/1에서 1/1로)로 정제하여 7.00 g (63% 수율)의 502-C를 황색 고체로 얻었다.

[3044] LCMS: (ESI) m/z : 258.0, 260.0 [M+H]⁺.

[3045] 단계 4: 1-(4-브로모-2-니트로-페닐)프로판-2-온 (502-D)의 합성

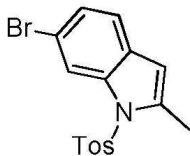


[3046]

[3047] 아세트산 (30 mL) 중 502-C (3.00 g, 10.7 mmol, 1.0 eq)의 용액에 철 분말 (3.60 g, 64.2 mmol, 6.0 eq)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석한 다음, 여과하고 수성상을 에틸아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 4.50 g (조질)의 502-D를 갈적색 고체로 얻었다.

[3048] LCMS: (ESI) m/z : 209.9, 212.0 [M+H]⁺.

[3049] 단계 5: 6-브로모-2-메틸-1-토실-1H-인돌 (502-E)의 합성

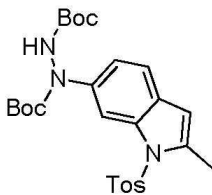


[3050]

[3051] 502-E는 502-D 및 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드로부터 410-A와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3052] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 8.37 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 2.57 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H).

[3053] 단계 6: 디-tert-부틸 1-(2-메틸-1-토실-1H-인돌-6-일)히드라진-1,2-디카르복실레이트 (502-F)의 합성



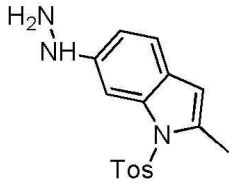
[3054]

[3055] 502-F는 502-E 및 디-tert-부틸 히드라진-1,2-디카르복실레이트로부터 410-B와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3056] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 8.22 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.56 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 -1.48 (m, 18H).

[3057] 단계 7: 6-히드라지닐-2-메틸-1-토실-1*H*-인돌 (502-G)의 합성

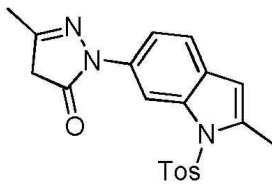


[3058]

[3059] 502-G는 502-F 및 에틸아세테이트/ 하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3060] LCMS: (ESI) m/z : 299.1 $[M-NH_2]^+$.

[3061] 단계 8: 3-메틸-1-(2-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (502-H)의 합성

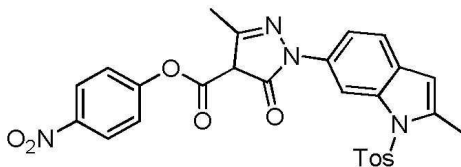


[3062]

[3063] 502-H는 502-G로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[3064] LCMS: (ESI) m/z : 382.0 $[M+H]^+$.

[3065] 단계 9: 4-니트로페닐 3-메틸-1-(2-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (502-I)의 합성

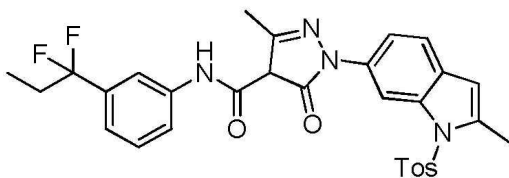


[3066]

[3067] 502-I는 502-H로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[3068] LCMS: (ESI) m/z : 547.1 $[M+H]^+$.

[3069] 단계 10: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-1-(2-메틸-1-토실-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (502-J)의 합성

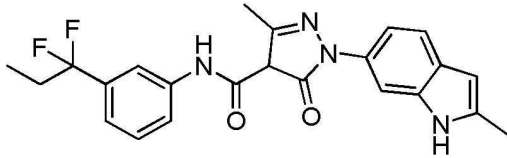


[3070]

[3071] 502-J는 502-I로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3072] LCMS: (ESI) m/z : 579.1 $[M+H]^+$.

[3073] 단계 11: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-(2-메틸-1*H*-인돌-6-일)-5-옥소-4*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (502-K)의 합성



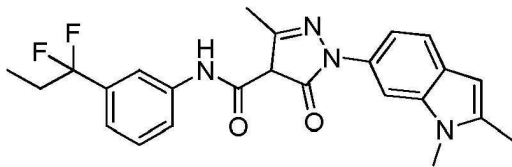
[3074]

[3075] 502-K는 502-J 및 수산화칼륨으로부터 410과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3076] LCMS: (ESI) m/z : 425.1 $[M+H]^+$.

[3077] 단계 12: *N*-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1,2-디메틸인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 (502)의 합성

[3078] 화합물 ID: 502



[3079]

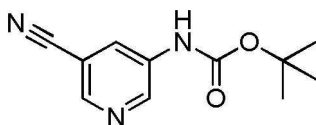
[3080] 502는 502-K 및 요오도메탄으로부터 366과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3081] LCMS: (ESI) m/z : 439.2 $[M+H]^+$.

[3082] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[3083] 503의 합성

[3084] 단계 1: *tert*-부틸 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (503-A)의 합성

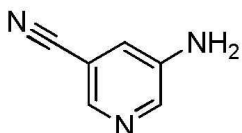


[3085]

[3086] 디옥산 (10 mL) 중 5-브로모피리딘-3-카르보니트릴 (3.00 g, 16.4 mmol, 1.0 eq) 및 *tert*-부틸 카르바메이트 (3.84 g, 32.8 mmol, 2.0 eq)의 용액에 탄산세슘 (10.7 g, 32.8 mmol, 2.0 eq), 팔라듐 아세테이트 (368 mg, 1.64 mmol, 0.10 eq) 및 디사이클로헥실-[2-[2,4,6-트리(프로판-2-일)페닐]페닐]포스판 (3.13 g, 6.56 mmol, 0.40 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 5/1로)로 정제하여 3.60 g (100% 수율)의 503-A를 황색 고체로 얻었다.

[3087] LCMS: (ESI) m/z : 220.1 $[M+H]^+$.

[3088] 단계 2: 5-아미노니코티노니트릴 (503-B)의 합성



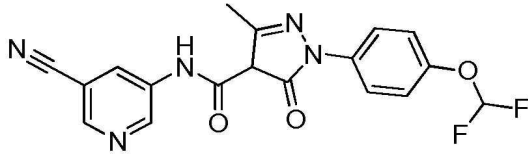
[3089]

[3090] 디클로로메탄 (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중 **503-A** (200 mg, 910 μmol , 1.0 *eq*)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 200 mg (조질, 트리플루오로아세트산 염)의 **503-B**를 담황색 고체로 얻었다.

[3091] LCMS: (ESI) m/z : 120.1 [M+H]⁺.

[3092] 단계 3: *N*-(5-시아노피리딘-3-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**503**)의 합성

[3093] 화합물 ID: 503



[3094]

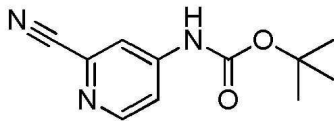
[3095] **503**은 **298-C** 및 **503-B**로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3096] LCMS: (ESI) m/z : 386.2 [M+H]⁺.

[3097] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 74.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

[3098] **504**의 합성

[3099] 단계 1: *tert*-부틸 (2-시아노피리딘-4-일)카르바메이트 (**504-A**)의 합성

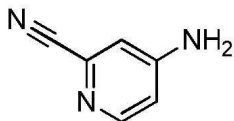


[3100]

[3101] **504-A**는 4-클로로피리딘-2-카르보니트릴 및 *tert*-부틸 카르바메이트로부터 **503-A**와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3102] LCMS: (ESI) m/z : 220.1 [M+H]⁺.

[3103] 단계 2: 4-아미노피콜리노니트릴 (**504-B**)의 합성



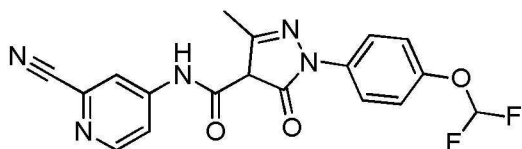
[3104]

[3105] **504-B**는 **504-A** 및 트리플루오로아세트산으로부터 **503-B**와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3106] LCMS: (ESI) m/z : 120.1 [M+H]⁺.

[3107] 단계 3: *N*-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (**504**)의 합성

[3108] 화합물 ID: 504



[3109]

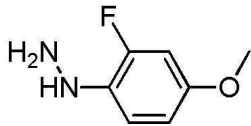
[3110] 504는 298-C 및 504-B로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3111] LCMS: (ESI) m/z : 386.2 [M+H]⁺.

[3112] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

[3113] 505의 합성

[3114] 단계 1: (2-플루오로-4-메톡시페닐)히드라진 (505-A)의 합성



[3115]

[3116] 505-A는 2-플루오로-4-메톡시아닐린으로부터 일반 절차 I을 통하여 수득하였다.

[3117] LCMS: (ESI) m/z : 157.1 [M+H]⁺.

[3118] 단계 2: 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (505-B)의 합성

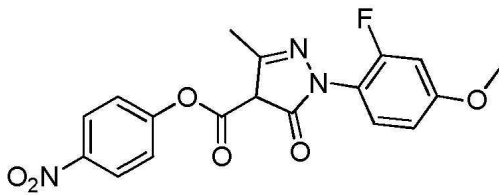


[3119]

[3120] 505-B는 505-A로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[3121] LCMS: (ESI) m/z : 223.2 [M+H]⁺.

[3122] 단계 3: 4-니트로페닐 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (505-C)의 합성



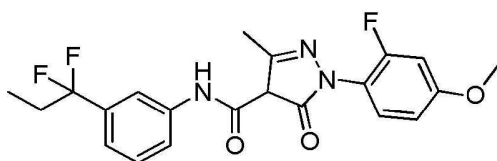
[3123]

[3124] 505-C는 505-B로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[3125] LCMS: (ESI) m/z : 388.0 [M+H]⁺.

[3126] 단계 4: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (505)의 합성

[3127] 화합물 ID: 505



[3128]

[3129] 505는 505-C 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3130] LCMS: (ESI) m/z : 420.1 $[M+H]^+$.

[3131] $^1\text{H NMR}$ (MeOD- d_4 , 400 MHz) δ : 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.12-2.22(m, 2H,), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[3132] 506의 합성

[3133] 단계 1: *tert*-부틸 (2-프로피오닐피리딘-4-일)카르바메이트 (506-A)의 합성

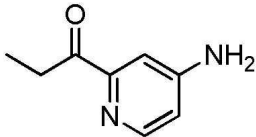


[3134]

[3135] 506-A는 504-A 및 에틸마그네슘 브로마이드로부터 486-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3136] LCMS: (ESI) m/z : 251.1 $[M+H]^+$.

[3137] 단계 2: 1-(4-아미노피리딘-2-일)프로판-1-온 (506-B)의 합성



[3138]

[3139] 506-B는 506-A 및 트리플루오로아세트산으로부터 503-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3140] LCMS: (ESI) m/z : 151.3 $[M+H]^+$.

[3141] 단계 3: 2-(2-프로피오닐피리딘-4-일)이소벤조푸란-1,3-디온 (506-C)의 합성

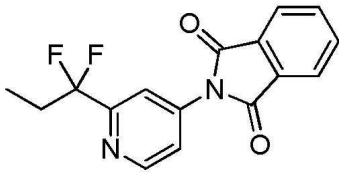


[3142]

[3143] 톨루엔 (20 mL) 중 506-B (1.25 g, 4.73 mmol, 1.0 eq, 트리플루오로아세트산 salt) 및 이소벤조푸란-1,3-디온 (2.10 g, 14.2 mmol, 3.0 eq)의 용액에 트리에틸아민 (1.44 g, 14.2 mmol, 3.0 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성상을 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 5/1로)로 정제하여 650 mg (49% 수율)의 506-C를 백색 고체로 얻었다.

[3144] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 8.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[3145] 단계 4: 2-(2-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-4-일)이소인돌린-1,3-디온 (506-D)의 합성



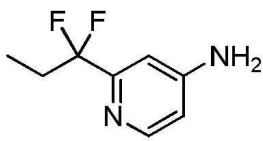
[3146]

[3147] 506-D는 506-C 및 디에틸아미노황 트리플루오라이드로부터 486-D와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3148] LCMS: (ESI) m/z : 303.0 $[M+H]^+$.

[3149] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ : 8.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.00 - 8.01 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 - 7.85 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.31-2.45 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[3150] 단계 5: 2-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-4-아민 (506-E)의 합성



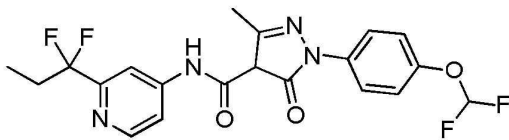
[3151]

[3152] 506-E는 506-D 및 히드라진 수화물로부터 486-E와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3153] LCMS: (ESI) m/z : 173.1 $[M+H]^+$.

[3154] 단계 6: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-*N*-(2-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-4-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (506)의 합성

[3155] 화합물 ID: 506



[3156]

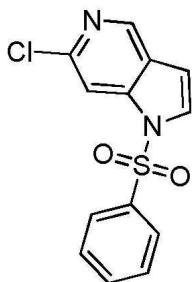
[3157] 506은 298-C 및 506-E 로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3158] LCMS: (ESI) m/z : 439.2 $[M+H]^+$.

[3159] 1H NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$) δ : 8.51 (d, $J = 6.0$ z, 1H), 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 73.6$, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[3160] 507의 합성

[3161] 단계 1: 6-클로로-1-(페닐설폰닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘 (507-A)의 합성

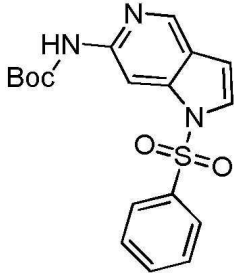


[3162]

[3163] 507-A는 6-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘 및 벤젠설포닐 클로라이드로부터 410-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3164] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ : 8.63 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 3H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[3165] 단계 2: *tert*-부틸 (1-(페닐설포닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)카르바메이트 (507-B)의 합성

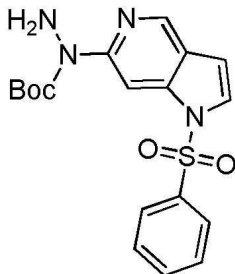


[3166]

[3167] 디옥산 (50 mL) 중 507-A (3.00 g, 10.3 mmol, 1.0 eq), *tert*-부틸 카르바메이트 (2.40 g, 20.5 mmol, 2.0 eq), 팔라듐 아세테이트 (230 mg, 1.02 mmol, 0.10 eq), 디사이클로헥실-[2-[2,4,6-트리(프로판-2-일)페닐]포스판 (489 mg, 1.02 mmol, 0.10 eq) 및 탄산세슘 (5.01 g, 15.4 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (150 mL)와 물 (150 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 3/1로)로 정제하여 4.00 g (64% 수율)의 507-B를 담황색 고체로 얻었다.

[3168] LCMS: (ESI) m/z : 374.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3169] 단계 3: *tert*-부틸 1-(1-(페닐설포닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)히드라진카르복실레이트 (507-C)의 합성



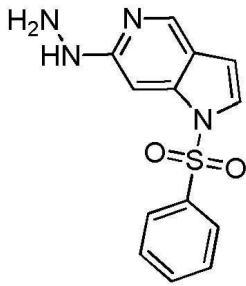
[3170]

[3171] *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 수소화 나트륨 (49.0 mg, 1.23 mmol, 60% 순도, 1.5 eq)의 현탁액에 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 507-B (0.500 g, 817 μmol , 1.0 eq)의 용액을 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 그 다음, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 아미노 4-니트로벤조에이트 (223 mg, 1.23 mmol, 1.5 eq)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (50 mL)을 첨가하여 퀀칭한 다음, 에틸아세테이트 (50 mL x 1)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 5/1에서 0/1로)로 정제하여 0.150 g (40% 수율)의 507-C를 황색 오일로 얻었다.

[3172] LCMS: (ESI) m/z : 389.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3173] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ : 8.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.82 (br s, 2H), 1.56 (s, 9H).

[3174] 단계 4: 6-히드라지닐-1-(페닐설폰닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘 (507-D)의 합성

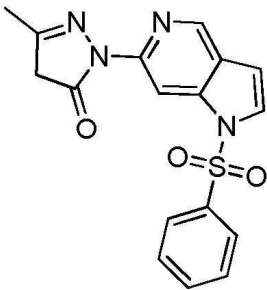


[3175]

[3176] 507-D는 507-C 및 에틸아세테이트/하이드로클로라이드로부터 410-C와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3177] LCMS: (ESI) m/z : 289.1 [M+H]⁺.

[3178] 단계 5: 3-메틸-1-(1-(페닐설폰닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (507-E)의 합성



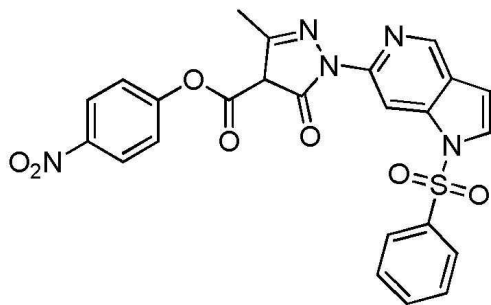
[3179]

[3180] 507-E는 507-D으로부터 일반 절차 II를 통하여 획득하였다.

[3181] LCMS: (ESI) m/z : 355.2 [M+H]⁺.

[3182] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ : 8.50-8.47 (m, 2H), 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).

[3183] 단계 6: 4-니트로페닐 3-메틸-5-옥소-1-(1-(페닐설폰닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (507-F)의 합성

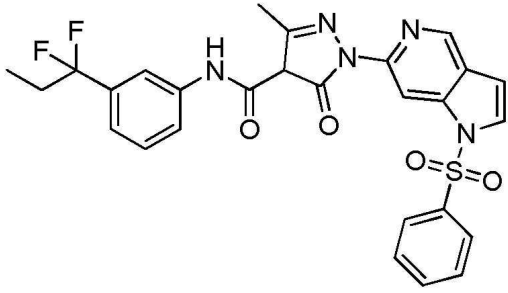


[3184]

[3185] 507-F는 507-E으로부터 일반 절차 III를 통하여 획득하였다.

[3186] LCMS: (ESI) m/z : 381.0 [M-(p-NO₂-PhO)]⁺.

[3187] 단계 7: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(1-(페닐설폰닐)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (507-G)의 합성



[3188] .
 [3189] 507-G는 507-F으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3190] LCMS: (ESI) m/z : 552.1 [M+H]⁺.

[3191] 단계 8: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-6-일)-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (507)의 합성

[3192] 화합물 ID: 507



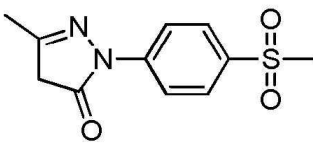
[3193] .
 [3194] 507은 507-G 및 수산화칼륨으로부터 410과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3195] LCMS: (ESI) m/z : 412.2 [M+H]⁺.

[3196] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.21-2.15 (m 2H), 0.99 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)

[3197] 508의 합성

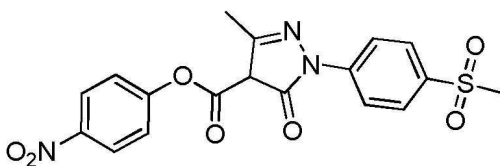
[3198] 단계 1: 3-메틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (508-A)의 합성



[3199] .
 [3200] 508-A는 (4-메틸설포닐페닐)히드라진으로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[3201] LCMS: (ESI) m/z : 253.0 [M+H]⁺.

[3202] 단계 2: 4-니트로페닐 3-메틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (508-B)의 합성

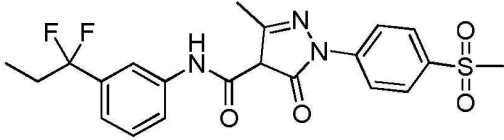


[3203] .
 [3204] 508-B는 508-A로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[3205] LCMS: (ESI) m/z : 418.1 [M+H]⁺.

[3206] 단계 3: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (508)의 합성

[3207] 화합물 ID: 508



[3208]

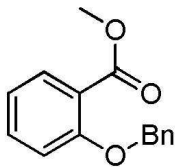
[3209] 508은 508-B 및 3-(1,1-디플루오로프로필)아닐린으로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3210] LCMS: (ESI) m/z : 450.2 [M+H]⁺.

[3211] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 2.21 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 8.17 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 10.83 (s, 1 H).

[3212] 509의 합성

[3213] 단계 1: 메틸 2-(벤질옥시)벤조에이트 (509-A)의 합성



[3214]

[3215] 자기 교반 막대가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-하이드록시벤조에이트 (1.00 g, 6.57 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 프로판-2-온 (20mL)을 첨가하였다. 이어서 탄산칼륨 (1.36 g, 9.86 mmol, 1.5 eq) 및 (브로모메틸)벤젠 (1.24 g, 7.23 mmol, 1.1 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 프로판-2-온 (10 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 무색 오일로 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 1/0에서 50/1로)로 정제하여 1.60 g (98% 수율)의 (509-A) 무색 오일로 얻었다.

[3216] LCMS: (ESI) m/z : 243.1 [M+H]⁺.

[3217] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.68(d, 1H, *J*=8.0, 7.6 Hz), 7.48-7.54(m, 3H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.22(d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.00-7.04 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[3218] 단계 2: 2-(벤질옥시)벤조산 (509-B)의 합성



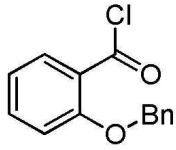
[3219]

[3220] 자기 교반 막대가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 509-A (800 mg, 3.30 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음 메탄올 (6 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 이어서 수산화나트륨 (396 mg, 9.91 mmol, 3.0 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 백색 고체로 수득하였다. 잔류물을 물 (10 mL)에 용해시키고, 염산 (2 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 660 mg (88% 수

을)의 509-B를 황색 오일로 수득하였다.

[3221] LCMS: (ESI) m/z : 229.4 [M+H]⁺.

[3222] 단계 3: 2-(벤질옥시)벤조일 클로라이드 (509-C)의 합성



[3223]

[3224] 509-C는 509-B 및 옥살릴클로라이드로부터 493-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

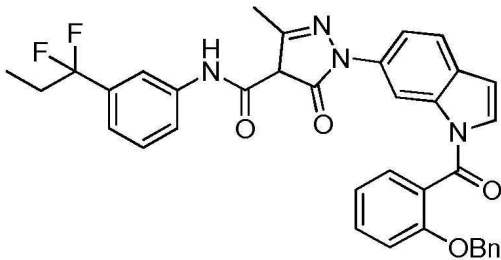
[3225] 단계 4: (1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일)(2-(벤질옥시)페닐)메탄 (509-D)의 합성



[3226]

[3227] 509-D는 509-C 및 1*H*-벤조트리아졸으로부터 493-C와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3228] 단계 5: 1-(1-(2-(벤질옥시)벤조일)-1*H*-인돌-6-일)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (509-E)의 합성



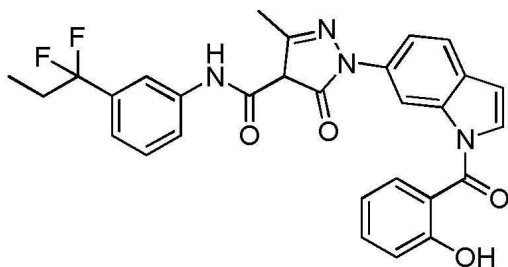
[3229]

[3230] 509-E는 509-D 및 369로부터 493과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3231] LCMS: (ESI) m/z : 621.1 [M+H]⁺.

[3232] 단계 6: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(2-하이드록시벤조일)-1*H*-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (509)의 합성

[3233] 화합물 ID : 509



[3234]

[3235] 자기 교반 막대가 장착된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 509-E (30.0 mg, 48.3 μ mol, 1.0 eq), 트리에틸실란 (11.2 mg, 96.7 μ mol, 2.0 eq)을 첨가한 다음 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 첨가하였다. 이어서 Pd/C (10.0 mg, 10% 순도)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여

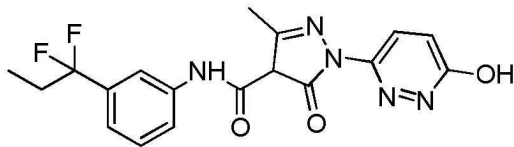
액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 45%-75%, 7분)로 정제하여 3.30 mg (13% 수율)의 509를 백색 고체로 얻었다.

[3236] LCMS: (ESI) m/z : 531.3 [M+H]⁺.

[3237] ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ : 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.24 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 6.66 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.09-2.27 (m, 2H), 0.98 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[3238] 510의 합성

[3239] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(6-하이드록시피리다진-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (510-A)의 합성



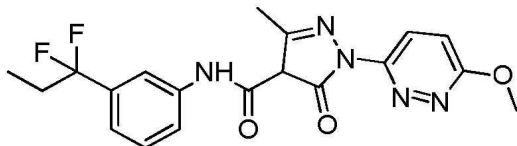
[3240]

[3241] 디메틸 설펡사이드 (5 mL) 중 490 (100 mg, 201.08 μ mol, 1 eq)의 용액에 수산화나트륨 (1 M, 5 mL, 25 eq)을 첨가하고, 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반하여 반응 용액 중의 510-A를 100 mg (조질) 얻고, 이를 다음 단계 그대로 사용하였다.

[3242] LCMS: (ESI) m/z : 390.1 [M+H]⁺.

[3243] 단계 2: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(6-메톡시피리다진-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (510)의 합성

[3244] 화합물 ID: 510



[3245]

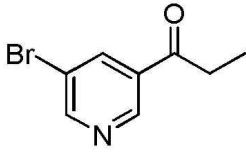
[3246] 디메틸 설펡사이드 (1 mL)/물 (1 mL) 중 510-A (100 mg, 256 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 요오도메탄 (40.1 mg, 283 μ mol 1.1 eq)을 첨가하고, 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물 (0.1% 트리플루오로아세트산)-아세트니트릴]; B%: 35%-45%, 7분) 및 분취-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물 (0.1%트리플루오로아세트산)-아세트니트릴]; B%: 40%-50%, 7분)로 정제하여 5.80 mg (6% 수율)의 510를 황색 고체로 얻었다.

[3247] LCMS: (ESI) m/z : 404.2 [M+H]⁺.

[3248] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.54(d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.63(d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.19(t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.15(d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.15-2.23(m, 2H), 0.98(t, *J*= 7.2 Hz, 3H).

[3249] 511의 합성

[3250] 단계 1: 1-(5-브로모피리딘-3-일)프로판-1-온 (511-A)의 합성



[3251]

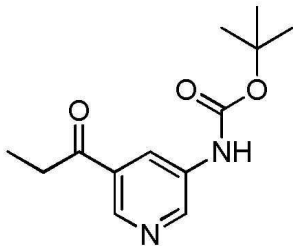
[3252] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL)/디클로로메탄 (80 mL) 중 5-브로모피리딘-3-카르복실 산 (5.00 g, 24.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 옥살릴디클로라이드 (4.71 g, 37.1 mmol, 1.5 eq)를 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물 A를 얻었다.

[3253] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 2,2'-옥시비스(*N,N*-디메틸에탄아민) (4.76 g, 29.7 mmol, 1.2 eq)의 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 9.90 mL, 1.2 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5°C에서 15분 동안 교반하여 용액 B를 얻었다.

[3254] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 잔류물 A의 용액에 용액 B를 -75°C에서 첨가하고, 반응물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 -75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 염산 용액 (1 M, 100 mL)을 천천히 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 수산화나트륨 용액 (2 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 9 내지 10으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 에틸아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 10/1에서 5/1로)로 정제하여 2.40 g (42% 수율)의 511-A를 백색 고체로 얻었다.

[3255] LCMS: (ESI) *m/z*: 213.9, 215.9 [M+H]⁺.

[3256] 단계 2: *tert*-부틸 (5-프로피오닐피리딘-3-일)카르바메이트 (511-B)의 합성

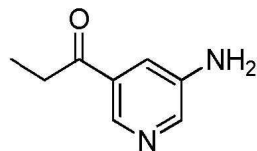


[3257]

[3258] 511-B는 511-A 및 *tert*-부틸 카르바메이트로부터 503-A와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3259] LCMS: (ESI) *m/z*: 251.1 [M+H]⁺.

[3260] 단계 3: 1-(5-아미노피리딘-3-일)프로판-1-온 (511-C)의 합성

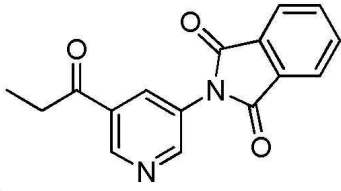


[3261]

[3262] 511-C는 511-B 및 트리플루오로아세트산으로부터 503-B와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3263] LCMS: (ESI) *m/z*: 151.1 [M+H]⁺.

[3264] 단계 4: 2-(5-프로피오닐피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (511-D)의 합성

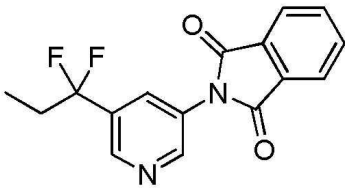


[3265]

[3266] 511-D는 511-C 및 이소벤조푸란-1,3-디온으로부터 506-C와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3267] LCMS: (ESI) m/z : 281.1 [M+H]⁺.

[3268] 단계 5: 2-(5-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (511-E)의 합성



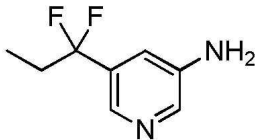
[3269]

[3270] 511-E는 511-D 및 디에틸아미노황 트리플루오라이드로부터 486-D와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3271] LCMS: (ESI) m/z : 303.1 [M+H]⁺.

[3272] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 7.98 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3273] 단계 6: 5-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-3-아민 (511-F)의 합성



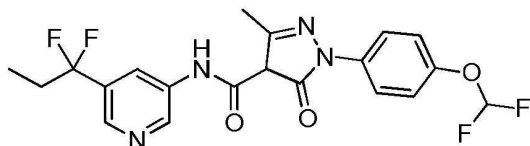
[3274]

[3275] 511-F는 511-E 및 히드라진 수화물로부터 486-E와 유사한 절차를 통하여 획득하였다.

[3276] LCMS: (ESI) m/z : 173.1 [M+H]⁺.

[3277] 단계 7: 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(5-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (511)의 합성

[3278] 화합물 ID: 511



[3279]

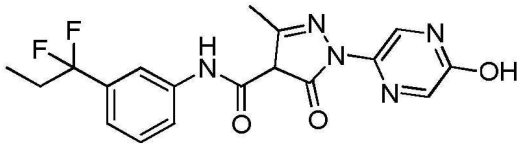
[3280] 511은 298-C 및 511-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 획득하였다.

[3281] LCMS: (ESI) m/z : 439.2 [M+H]⁺.

[3282] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ : 8.91 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3283] 512의 합성

[3284] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(5-하이드록시피라진-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (512-A)의 합성



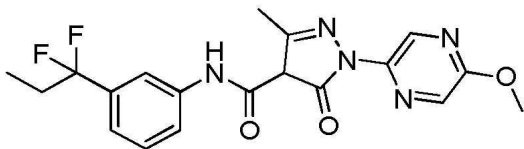
[3285]

[3286] 디메틸 설폭사이드 (15 mL) 중 489 (350 mg, 730 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 수산화나트륨 (1 M, 15 mL, 21 *eq*)을 첨가하고, 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 염산 (1 M)을 사용하여 혼합물의 pH를 7로 조정하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 C-18 역상 컬럼 (0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하여 105 mg (23% 수율)의 512-A를 백색 고체로 얻었다.

[3287] LCMS: (ESI) m/z : 390.1 [M+H]⁺.

[3288] 단계 2: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(5-메톡시피라진-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (512)의 합성

[3289] 화합물 ID : 512



[3290]

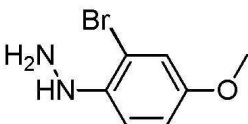
[3291] 디클로로메탄 (4 mL) 중 512-A (50 mg, 84.8 μmol , 1.0 *eq*)의 용액에 디아조메틸(트리메틸)실란 (2 M, 42.4 μL , 1.0 *eq*)을 0°C에서 질소 하에 첨가하고, 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 천천히 첨가하여 혼합물을 쉐킷하였다. 용액 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성층 혼합물을 디클로로메탄 (5 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 혼합물을 추가로 pre-HPLC (컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10 μm ; 이동상: [물 (0.05% 수산화 암모니아 v/v)-아세트오니트릴]; B%: 13%-43%, 10분)로 정제하여 7.10 mg (21% 수율)의 512를 백색 고체로 얻었다.

[3292] LCMS: (ESI) m/z : 404.2 [M+H]⁺.

[3293] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3294] 516의 합성

[3295] 단계 1: (2-브로모-4-메톡시아닐린)히드라진 (516-A)의 합성

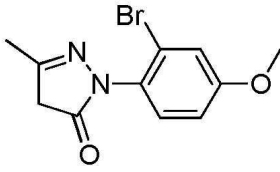


[3296]

[3297] 516-A는 2-브로모-4-메톡시아닐린으로부터 일반 절차 I을 통하여 수득하였다.

[3298] LCMS: (ESI) m/z : 202.2 [M-NH₂]⁺.

[3299] 단계 2: 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (516-B)의 합성

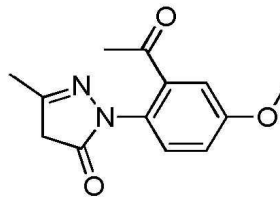


[3300]

[3301] 516-B는 516-A로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[3302] LCMS: (ESI) m/z : 282.9 [M+H]⁺.

[3303] 단계 3: 1-(2-아세틸-4-메톡시페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (516-C)의 합성



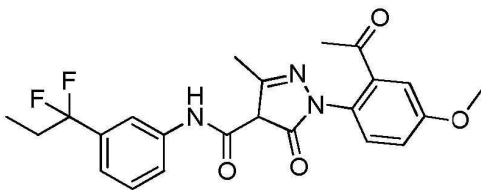
[3304]

[3305] 디옥산 (10 mL) 중 516-B (600 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq), 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (1.53 g, 4.24 mmol, 2.0 eq), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (149 mg, 213 umol, 0.10 eq) 및 요오드화구리 (40.4 mg, 212 umol, 0.10 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 염산 (1 M, 30 mL)에 첨가하였다. 그런 다음 포화된 불화칼륨 (30 mL)에 첨가했다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 C-18 역상 컬럼 (0.1% 포름산 조건, 35% 내지 55% 아세토니트릴)으로 정제하여 70.0 mg (13% 수율)의 516-C를 황색 고체로 얻었다.

[3306] LCMS: (ESI) m/z : 247.2 [M+H]⁺.

[3307] 단계 4: 1-(2-아세틸-4-메톡시페닐)-*N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (516)의 합성

[3308] 화합물 ID : 516



[3309]

[3310] 516은 516-C 및 500-E로부터 405와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3311] LCMS: (ESI) m/z : 444.2 [M+H]⁺.

[3312] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3313] 524의 합성

[3314] 단계 1: (Z)-2,4-디브로모-1-(2-브로모비닐)벤젠 (524-A)의 합성

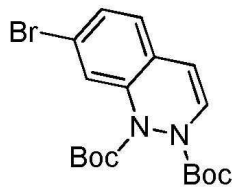


[3315]

[3316] 테트라하이드로푸란 (80 mL) 중 브로모메틸(트리페닐)포스포늄;브로마이드 (5.45 g, 12.5 mmol, 1.1 eq)의 용액에 칼륨 *tert*-부톡사이드 (1 M, 12.5 mL, 1.1 eq)를 -78°C에서 첨가하고, 용액의 색이 담황색으로 변하면, 2,4-디브로모벤즈알데하이드 (3.00 g, 11.4 mmol, 1.0 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 염화암모늄 용액 (150 mL)으로 킨칭하고, 에틸아세테이트 (70 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (순수 석유 에테르)로 정제하여 2.35 g (61% 수율)의 **524-A**를 백색 고체로 얻었다.

[3317] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d) δ : 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[3318] 단계 2: 디-*tert*-부틸 7-브로모신놀린-1,2-디카르복실레이트 (524-B)의 합성

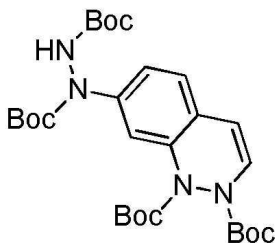


[3319]

[3320] 디옥산 (80 mL) 중 **524-A** (2.35 g, 6.89 mmol, 1.0 eq) 및 *tert*-부틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)카르바메이트 (6.41 g, 27.6 mmol, 4.0 eq)의 용액에 요오드화구리 (657 mg, 3.45 mmol, 0.50 eq), 탄산칼륨 (3.81 g, 27.6 mmol, 4.0 eq), N^1, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민 (304 mg, 3.45 mmol, 0.50 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 에틸아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트, 15/1에서 10/1로)로 정제하여 2.50 g (87% 수율)의 **524-B**를 황색 오일로 얻었다.

[3321] LCMS: (ESI) m/z : 433.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[3322] 단계 3: 디-*tert*-부틸 7-(1,2-비스(*tert*-부톡시카르보닐)히드라지닐)신놀린-1,2-디카르복실레이트 (524-C)의 합성

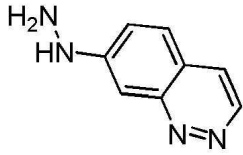


[3323]

[3324] **524-C**는 **524-B** 및 *tert*-부틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)카르바메이트로부터 **524-B**와 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3325] LCMS: (ESI) m/z : 580.4 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

[3326] 단계 4: 7-히드라지닐신놀린 (524-D)의 합성

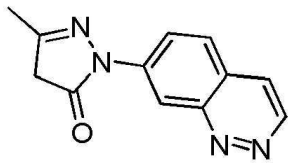


[3327]

[3328] 에틸아세테이트 (50 mL) 중 524-C (10.0 g, 17.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 염화수소/에틸아세테이트 (4 M, 50.0 mL, 11 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 3.49 g (조질, 하이드로클로라이드)의 524-D를 황색 고체로 얻었다.

[3329] LCMS: (ESI) m/z : 161.2 [M+H]⁺.

[3330] 단계 5: 1-(신놀린-7-일)-3-메틸-1H-피라졸-5(4H)-온 (524-E)의 합성

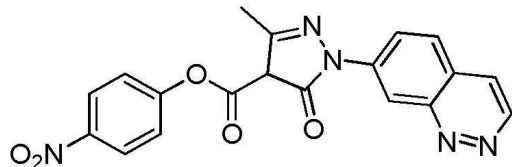


[3331]

[3332] MTB-0014xxx-E는 524-D로부터 일반 절차 II를 통하여 수득하였다.

[3333] LCMS: (ESI) m/z : 227.2 [M+H]⁺.

[3334] 단계 6: 4-니트로페닐 1-(신놀린-7-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (524-F)의 합성



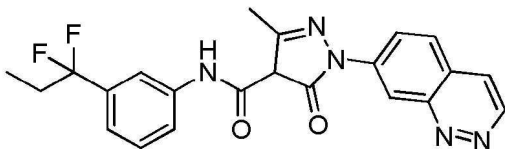
[3335]

[3336] 524-F는 524-E로부터 일반 절차 III을 통하여 수득하였다.

[3337] LCMS: (ESI) m/z : 253.2 [M-(p-NO₂-PhO)]⁺.

[3338] 단계 7: 1-(신놀린-7-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (524)의 합성

[3339] 화합물 ID: 524



[3340]

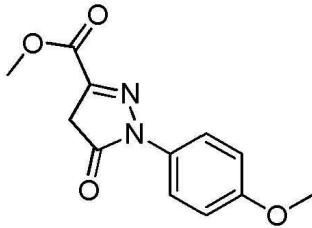
[3341] 524는 524-F로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3342] LCMS: (ESI) m/z : 424.1 [M+H]⁺.

[3343] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.15 (s, 1H), 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14-8.04(m, 2H), 7.93(s, 1H), 7.61(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.37(t, J =8.4 Hz, 1 H), 7.10-7.02(m, 1 H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3344] 529의 합성

[3345] 단계 1: 메틸 1-(4-메톡시페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (529-A)의 합성

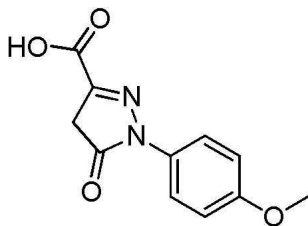


[3346]

[3347] 메탄올 (100 mL) 중 (4-메톡시페닐)히드라진 (10.0 g, 57.3 mmol, 1.0 eq, 하이드로클로라이드)의 용액에 디메틸 부트-2-인디오에이트 (10.0 g, 70.4 mmol, 1.2 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 이어서 트리에틸아민 (11.6 g, 115 mmol, 2.0 eq)을 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 에틸아세테이트 (50 mL)에 용해시켰다. 수성 염산 (1 M, 50 mL)으로 세척한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 침전물을 에틸아세테이트에서 슬러리화하고 여과에 의해 수집하여 7.00 g (조질)의 529-A 흑갈색 고체로 얻었다.

[3348] LCMS: (ESI) m/z : 249.1 [M+H]⁺.

[3349] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-카르복실 산 (529-B)의 합성

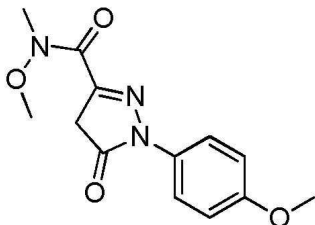


[3350]

[3351] 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 529-A (1.00 g, 4.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 수산화나트륨 (1.61 g, 40.3 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 묽은 염산 (1 M)으로 혼합물의 pH를 3으로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 감압하에 증발시켜 1.00 g (조질)의 529-B를 흑갈색 고체로 얻었다.

[3352] LCMS: (ESI) m/z : 235.1 [M+H]⁺.

[3353] 단계 3: N-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-N-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (529-C)의 합성



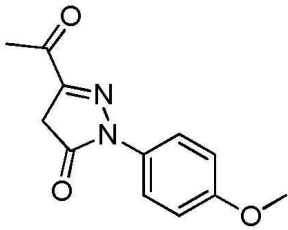
[3354]

[3355] 디클로로메탄 (20 mL) 중 529-B (1.00 g, 4.27 mmol, 1.0 eq), N-메톡시메탄아민 (1.25 g, 12.8 mmol, 3.0 eq, 하이드로클로라이드), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (1.15 g, 8.54 mmol, 2.0 eq), 트리에틸아민 (864 mg, 8.54 mmol, 2.0 eq)의 용액에 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-N-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (1.64 g, 8.54 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 농축하고, 에틸아세테이트 (20 mL)에 용해시켰다. 이어서, 혼합물을 물 (20 mL x 2) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기층을 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유/에틸아세테이트=2/1 내지 1/2)로 정제하여 350 mg (30% 수율)의 529-C를 담황색 고체로

얻었다.

[3356] LCMS: (ESI) m/z : 278.0 [M+H]⁺.

[3357] 단계 4: 3-아세틸-1-(4-메톡시페닐)-1*H*-피라졸-5(4*H*)-온 (529-D)의 합성

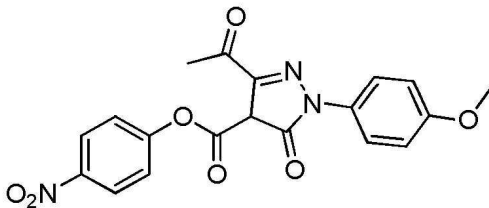


[3358]

[3359] 메틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 1.26 mL, 3.0 eq)의 용액을 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 529-C (350 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq)의 용액에 스트링을 통해 질소 분위기 하에 -75°C에서 10분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 -75°C에서 4시간 동안 교반하였다. 메탄올 (1 mL)을 첨가하여 반응을 키펀하였다. 그 다음, 묽은 염산 (1 M)으로 혼합물의 pH를 3으로 조정하였다. 에틸아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수성상을 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 하에 농축하여 320 mg (조질)의 529-D를 녹색 고체로 얻었다.

[3360] LCMS: (ESI) m/z : 233.1 [M+H]⁺.

[3361] 단계 5: 4-니트로페닐 3-아세틸-1-(4-메톡시페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복실레이트 (529-E)의 합성



[3362]

[3363] 529-E는 529-D로부터 일반 절차 III을 통하여수득하였다.

[3364] LCMS: (ESI) m/z : 398.2 [M+H]⁺.

[3365] 단계 6: 3-아세틸-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (529)의 합성

[3366] 화합물 ID: 529



[3367]

[3368] 529는 529-E 로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

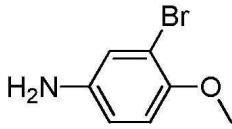
[3369] LCMS: (ESI) m/z : 430.1 [M+H]⁺.

[3370] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.92 (s, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz,

3H).

[3371] 530의 합성

[3372] 단계 1: 3-브로모-4-메톡시아닐린 (530-A)의 합성

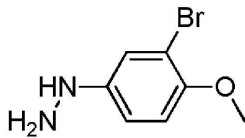


[3373]

[3374] 에탄올 (250 mL)/물 (80 mL) 중 2-브로모-1-메톡시-4-니트로-벤젠 (25.0 g, 108 mmol, 1.0 eq), 철 분말 (30.1 g, 539 mmol, 5.0 eq), 염화암모늄 (28.8 g, 539 mmol, 5.0 eq)의 현탁액을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물 (500 mL)로 희석하였다. 수성층을 에틸아세테이트 (150 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 물 (200 mL x 3)로 세척하고, 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 22.5 g (조질)의 530-A를 적색 고체로 얻었다.

[3375] LCMS: (ESI) m/z : 202.0 $[M+H]^+$.

[3376] 단계 2: (3-브로모-4-메톡시페닐)히드라진 (530-B)의 합성

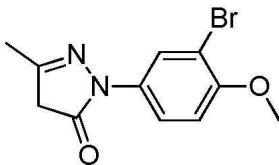


[3377]

[3378] 530-B는 530-A로부터 일반 절차 I 을 통하여 획득하였다.

[3379] LCMS: (ESI) m/z : 217.0 $[M+H]^+$.

[3380] 단계 3: 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5(4H)-온 (530-C)의 합성

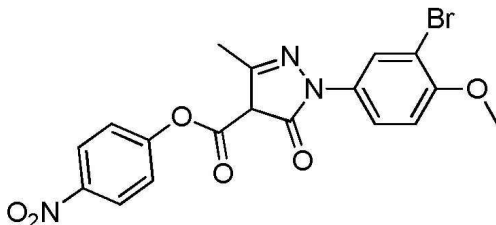


[3381]

[3382] 530-C는 530-B로부터 일반 절차 II를 통하여 획득하였다.

[3383] LCMS: (ESI) m/z : 284.9 $[M+H]^+$.

[3384] 단계 4: 4-니트로페닐 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (530-D)의 합성

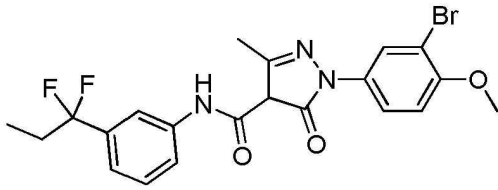


[3385]

[3386] 530-D는 530-C로부터 일반 절차 III을 통하여 획득하였다.

[3387] LCMS: (ESI) m/z : 447.9 $[M+H]^+$.

[3388] 단계 5: 1-(3-브로모-4-메톡시페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (530-E)의 합성



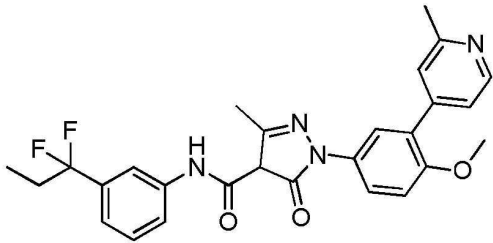
[3389]
 [3390] 530-E는 530-D로부터 일반 절차 IV를 통하여 수득하였다.

[3391] LCMS: (ESI) m/z : 480.9 [M+H]⁺.

[3392] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.86 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.13-2.22 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3393] 단계 6: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (530)의 합성

[3394] 화합물 ID: 530



[3395]
 [3396] 디옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 530-E (200 mg, 371 μ mol, 1.0 *eq*), (2-메틸-4-피리딜)보론산 (76.1 mg, 556 μ mol, 1.5 *eq*), 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (27.1 mg, 37.1 μ mol, 0.10 *eq*) 및 탄산 세슘 (242 mg, 741 μ mol, 2.0 *eq*)의 현탁액을 진공 하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징한 다음, 반응물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 분취 HPLC: (Phenomenex Gemini C18 컬럼: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물 (0.225% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 54.0 mg (30% 수율)의 530을 담황색 고체로 얻었다

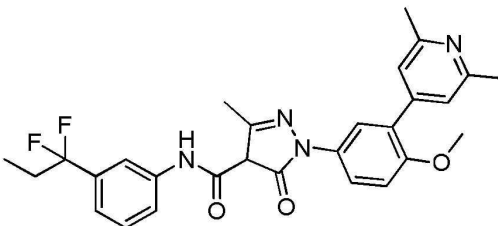
[3397] LCMS: (ESI) m/z : 493.3 [M+H]⁺.

[3398] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81-7.90 (m, 5H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[3399] 531의 합성

[3400] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(3-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (531)의 합성

[3401] 화합물 ID: 531



[3402]
 [3403] 531은 530-E 및 (2,6-디메틸-4-피리딜)보론산으로부터 530과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

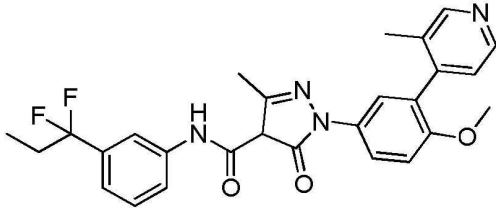
[3404] LCMS: (ESI) m/z : 507.3 [M+H]⁺.

[3405] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.83-7.91 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3406] 532의 합성

[3407] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(3-메틸피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (532)의 합성

[3408] 화합물 ID: 532



[3409]

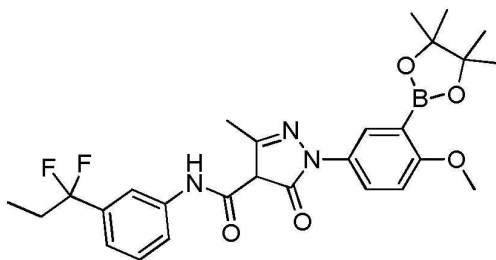
[3410] 532는 530-E 및 (3-메틸-4-피리딜)보론산으로부터 530과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3411] LCMS: (ESI) m/z : 493.3 [M+H]⁺.

[3412] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3413] 534의 합성

[3414] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (534-A)의 합성



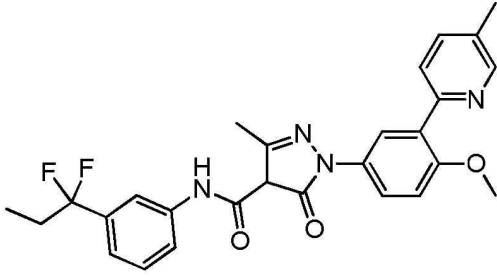
[3415]

[3416] *N,N*-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 530-E (500 mg, 927 μ mol, 1.0 eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (471 mg, 1.85 mmol, 2.0 eq), 칼륨 아세테이트 (273 mg, 2.78 mmol, 3.0 eq) 및 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (67.8 mg, 92.7 μ mol, 0.10 eq)의 용액을 진공 하에 탈기하고 질소로 여러 번 퍼징한 다음, 반응물을 질소 하에 110°C에서 2시간 동안 2개 배치로 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 수성층을 에틸아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 1.60 g (조질)의 534-A를 흑갈색 오일로 얻었다.

[3417] LCMS: (ESI) m/z : 258.1 [M+H]⁺.

[3418] 단계 2: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (534)의 합성

[3419] 화합물 ID: 534



[3420]

[3421] 534는 2-브로모-5-메틸피리딘 및 534-A로부터 530과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

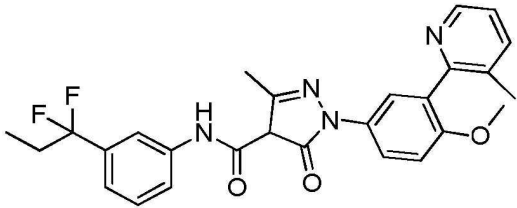
[3422] LCMS: (ESI) m/z : 493.2 [M+H]⁺.

[3423] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ : 10.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[3424] 535의 합성

[3425] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (535)의 합성

[3426] 화합물 ID: 535



[3427]

[3428] 535은 2-브로모-3-메틸피리딘 및 534-A로부터 530과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

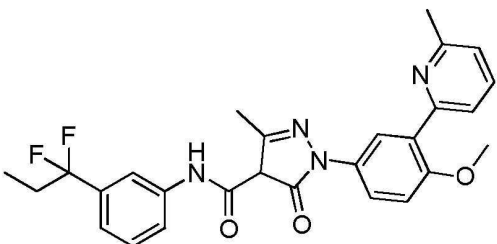
[3429] LCMS: (ESI) m/z : 493.2 [M+H]⁺.

[3430] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[3431] 536의 합성

[3432] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드 (536)의 합성

[3433] 화합물 ID: 536



[3434]

[3435] 536은 2-브로모-6-메틸피리딘 및 534-A로부터 530 과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

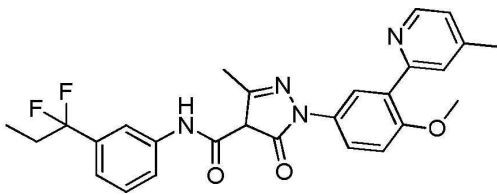
[3436] LCMS: (ESI) m/z : 493.4 [M+H]⁺.

[3437] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3438] 537의 합성

[3439] 단계 1: *N*-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드 (537)의 합성

[3440] 화합물 ID: 537



[3441]

[3442] 537은 2-브로모-4-메틸피리딘 및 534-A로부터 530과 유사한 절차를 통하여 수득하였다.

[3443] LCMS: (ESI) m/z : 493.3 [M+H]⁺.

[3444] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

본 발명의 화합물에 대한 분석 데이터:

화합물 번호	IUPAC 명칭, 질량 스펙트럼 및 H-NMR 데이터
359	N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-프로필인돌-6-일)-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 453.3[M+H] ⁺ ; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H).
360	N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1-이소프로필인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 453.3[M+H] ⁺ ; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H).
361	N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-페닐인돌-6-일)-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 473.3[M+H] ⁺ ; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 7.91 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 6H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (t, J=18.2 Hz, 3H).
362	N-(3-(1,1-디플루오로-2-메틸프로필)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 452.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 7.83 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J=73.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (qd, J=6.8, 14.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 6H).
363	N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-프로필인돌-6-일)-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.2[M+H] ⁺ ; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.96 (t, J=18.8 Hz, 3H), 1.81 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[3445]

364	<p>N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(1-이소프로필인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.3[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.96 (t, J=18.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6H).</p>
366	<p>N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-1-(1-레틸인돌-6-일)-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 411.1[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=2.8, 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.96 (t, J=18.8 Hz, 3H).</p>
367	<p>1-(1-벤질인돌-6-일)-N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 487.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.58 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.96 (t, J=18.8 Hz, 3H).</p>
368	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(4-메톡시-3-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 478.3 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.87 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H).</p>
369	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 411.2 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H).</p>
370	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 519.1 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88(t, J=74.0, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>

[3446]

371	<p>N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 505.3 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J=73.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.94 (t, J=18.4 Hz, 3H).</p>
377	<p>1-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-피리딜)페닐]-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 515.1 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.79 (s, 1H), 8.89 - 8.64 (m, 1H), 8.18 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.97 (dt, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H).</p>
383	<p>1-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.1 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.46(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81(dd, J=8.8 Hz, 2.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J=72.8 Hz, 1H), 2.64(s, 3H), 2.24-2.12(m, 2H), 0.99(t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
385	<p>N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-메톡시-3-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 469.4 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.39 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (t, J=18.4 Hz, 3H).</p>
391	<p>N-(3,5-디클로로-4-플루오로-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 460.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.77 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.97 (t, J=73.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).</p>
392	<p>N-(3-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 438.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (t, J=73.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J=2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).</p>

[3447]

393	<p>N-(3-클로로-5-메틸-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 422.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).</p>
394	<p>N-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 426.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.51-7.46 (m, 4H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).</p>
395	<p>N-(3-클로로페닐)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N,3-디메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 408.0 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.86 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.97 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).</p>
396	<p>N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(4-메톡시-3-메틸-5-페닐-페닐)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 540.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.91(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.77-7.71(m, 6H), 7.66-7.63(m, 3H), 7.50(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.28(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.54(s, 3H), 1.96(t, J = 18.8 Hz, 3H).</p>
397	<p>N-(6-(1,1-디플루오로에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 466.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (t, J = 76 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.94 (t, J = 18.4 Hz, 3H).</p>
398	<p>N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N,3-디메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 438.2 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J=73.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.91 (t, J=18.4 Hz, 3H).</p>

[3448]

402	<p>N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1':3',1''-터페닐]-5'-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 540.3 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 7H), 7.52 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.97 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
403	<p>N-[5-(1,1-디플루오로에틸)벤조푸란-7-일]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 464.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR: (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 - 6.69 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 (t, J = 18.0 Hz, 3H).</p>
404	<p>1-(3-브로모페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 438.1 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.92 (t, J=18.0 Hz, 3H).</p>
405	<p>1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 398.3 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.23 (br s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.58 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (t, J = 18.8 Hz, 3H).</p>
407	<p>N-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 506.0 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.92-7.94 (m, 2 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 6.93 (t, J=74.0 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=17.6 Hz, 6 H), 1.93 (t, J=18.4 Hz, 3 H).</p>
408	<p>N-(5-아세틸-1H-인들-7-일)-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 441.0 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR: (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).</p>

[3449]

409	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-(2-플루오로-3-메틸부탄-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 448.0 [M+H]⁺; 1HNMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.62 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p>
410	<p>N-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-(1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 397.4 [M+H]⁺; 1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.2, 0.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.92 (t, J=18.0 Hz, 3H).</p>
462	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-(1-메틸인돌-6-일)-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 425.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H).</p>
463	<p>1-(1-벤질인돌-6-일)-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 501.3 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.58 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
464	<p>N-(3-(사이클로프로필디플루오로메틸)페닐)-1-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 451.2 [M+H]⁺; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.69(s, 1H), 8.45(d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.40(d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(dd, J= 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.61(d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.33(t, J= 73.2 Hz, 1H), 7.21(d, J= 7.6 Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 1.75-1.64(m, 1H), 0.72-0.62(m, 4H).</p>
470	<p>N-(3-(사이클로펜틸디플루오로메틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 478.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.68 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 8H).</p>

[3450]

471	<p>N-(3-(1,1-디플루오로-2-(테루시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-1-(4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 574.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.70 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J=73.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).</p>
472	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-(1-페닐인돌-6-일)-4H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 487.2[M+H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.05 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56-7.73 (m, 8H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.44 (br s, 3H), 2.14-2.24 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
474	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(퀴놀린-7-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 423.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (MeOD-d4, 400 MHz) δ: 8.91 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.65-8.68 (m, 2H), 8.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
475	<p>1-(1-벤조일인돌-6-일)-N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 515.2 [M+H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.90 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 3H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
476	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(1-페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 551.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
477	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-[1-(2-페닐에틸)인돌-6-일]-4H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 515.2[M+H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3451]

478	<p>1-(1-부타노일인돌-6-일)-N-[3-(1,1-디플루오르프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 481.2 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
479	<p>N-[3-(1,1-디플루오르프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(2-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 529.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.88 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
480	<p>N-[3-(1,1-디플루오르프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(4-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 529.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.91 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
481	<p>N-(3-(사이클로프로필디플루오르메틸)페닐)-1-(4-(디플루오르메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 450.0 [M+H]⁺; 1HNMR(400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.92(s, 1H), 7.69(d, J= 2.0 Hz, 2H), 7.63(d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.41(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.32(d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.26(d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.91(t, J= 73.6 Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 1.66-1.54(m, 1H), 0.72-0.69(m, 4H).</p>
482	<p>N-(3-(1,1-디플루오르프로필)페닐)-1-(1-(4-하이드록시벤조일)-1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 531.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.92 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (dt, J = 7.6, 16.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.2, 3H).</p>

[3452]

483	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-1-[1-(3-메틸벤조일)인돌-6-일]-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 529.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
484	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(4-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.38 - 8.33 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=1.6, 5.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
485	<p>1-(벤조[b]티오펜-6-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 428.0 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
486	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(6-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.0[M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 6.91 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>
487	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-3-메틸-5-옥소-1-[1-(p-톨릴설폰닐)인다졸-6-일]-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 566.2[M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
488	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(퀴놀살린-6-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 424.1 [M+H]⁺; 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz) δ: 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H).</p>

[3453]

489	<p>1-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 407.9 [M+H]⁺; 1H NMR(400 MHz, MeOD-d4) δ: 9.50(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.63(s, J= 8.0 Hz, 1H), 7.41(t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.20(d, J= 7.6 Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.26-2.14(m, 2H), 0.99(t, J= 7.6 Hz, 3H).</p>
490	<p>1-(6-클로로피리다진-3-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 407.9 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.77(d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.92(d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65(d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.21(d, J= 7.2 Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.27-2.14(m, 2H), 1.00(t, J= 7.2 Hz, 3H).</p>
491	<p>1-(벤조푸란-6-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 412.1[M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.88 - 7.86 (m, 3H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.65(d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.93(d, J= 1.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 0.98 (t, J= 7.2 Hz, 3H).</p>
492	<p>1-(벤조푸란-4-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 412.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.88 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 0.8, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 0.98 (t, J= 7.2 Hz, 3H).</p>
493	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(3-하이드록시벤조일)-1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 531.0 [M+H]⁺; 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz) δ: 8.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.07 (J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H).</p>
494	<p>(Z)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 418.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J= 74.0 Hz, 1H), 5.58 (dq, J= 37.2, 7.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.80 (dd, J= 7.2, 2.4 Hz, 3H).</p>

[3454]

<p>495</p>	<p>(E)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-(1-플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 418.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (br t, J = 74.0 Hz, 1H), 5.45 (dq, J = 22.4, 7.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H).</p>
<p>496</p>	<p>1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-N-[3-(1-플루오로-2-메틸-프로프-1-엔)페닐]-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 432.2 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.83 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 6H).</p>
<p>497</p>	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.04 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (br s, 3H), 2.27 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 2.17-2.24 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
<p>498</p>	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐피리딘-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 479.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.80 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
<p>499</p>	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1H-인다졸-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 412.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
<p>500</p>	<p>1-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 412.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3455]

501	<p>1-(4-시아노페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5- 디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 397.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.20 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.00 - 8.04 (m, 2 H) 10.66 (s, 1 H).</p>
502	<p>N-[3-(1,1-디플루오로프로필)페닐]-1-(1,2-디메틸인플-6-일)-3-메틸-5-옥소-4H- 피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.2 [M+H]⁺; 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25- 2.15 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
503	<p>N-(5-시아노피리딘-3-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5- 디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 386.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 74.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).</p>
504	<p>N-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5- 디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 386.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).</p>
505	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소- 4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 420.1 [M+H]⁺; 1H NMR (MeOD-d₄, 400 MHz) δ: 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.46 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.40 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.90-6.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.12-2.22(m, 2H), 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
506	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(2-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-4-일)-3-메틸- 5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 439.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.51 (d, J = 6.0z, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 73.6, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.28 -2.38 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3456]

507	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 412.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.21-2.15 (m 2H), 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3H)</p>
508	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 450.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.21 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 10.83 (s, 1 H).</p>
509	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(1-(2-하이드록시벤조일)-1H-인돌-6-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 531.3 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (MeOD-d₄, 400 MHz) δ: 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.24 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 6.66 (d, J=3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.09-2.27 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H).</p>
510	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(6-메톡시피리다진-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 404.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.54(d, J= 10.0 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.63(d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.41(d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.19(t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.15(d, J= 10.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.15-2.23(m, 2H), 0.98(t, J= 7.2 Hz, 3H).</p>
511	<p>1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(5-(1,1-디플루오로프로필)피리딘-3-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 439.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.91 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
512	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(5-메톡시피라진-2-일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드</p> <p>LCMS: (ESI) m/z: 404.2 [M+H]⁺;</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>

[3457]

513	<p>7-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-6,7-디하이드로피라졸로[3,4-c]아제핀-4,8(2H,5H)-디온 LCMS: (ESI) m/z: 426.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.65 - 7.68 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.57 - 7.60 (m, 2 H), 7.46 - 7.48 (m, 1 H), 6.98 - 7.01 (m, 2 H), 4.10 - 4.12 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.00 - 3.02 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H).</p>
514	<p>2-벤질-6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)이소인돌린-1-온 LCMS: (ESI) m/z: 484.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ: 8.17 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.42 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>
515	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)이소인돌린-1-온 LCMS: (ESI) m/z: 394.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.50(d, J=7.6Hz, 2H), 7.31(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48(s, 1H), 5.65(s, 1H), 3.82(s, 3H), 2.21(q, J=8.4 Hz, 2H), 1.03(t, 7.2 Hz, 3H).</p>
516	<p>1-(2-아세틸-4-메톡시페닐)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 444.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
517	<p>메틸 4-(2-((3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)아미노)-1-하이드록시에틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (517) LCMS: (ESI) m/z: 446.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ: 7.35 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 7.15 (t, J=7.88 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 6.77 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.57 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.34 - 3.50 (m, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 0.97 (t, J=7.44 Hz, 3 H).</p>
518	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-5,6-디하이드로피라졸로[3,4-e][1,3]옥사진-7(2H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 400.2 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.69-7.88 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3458]

519	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-2H-피라졸로[4,3-d]피리딘-7(6H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 397.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.33 - 8.03 (m, 3H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
520	<p>7-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[3,4-f][1,4]옥사제핀-8(5H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 414.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.63-4.65 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
521	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3,3-디메틸-5-옥소피라졸리딘-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 418.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ: 10.29 (br s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 4H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
522	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-4-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-5,6-디하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7(4H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 414.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.79 - 7.82 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.46 - 7.49 (m, 1 H), 7.08 - 7.10 (m, 2 H), 4.99 (dd, J=2.80, 2.00 Hz, 1 H), 4.98 - 4.99 (m, 1 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 3.97 - 4.00 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 1.02 (t, J=7.40 Hz, 3 H).</p>
523	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7(6H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 396.0 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
524	<p>1-(신랄린-7-일)-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 424.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.15 (s, 1H), 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14-8.04(m, 2H), 7.93(s, 1H), 7.61(d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.37(t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.10-7.02(m, 1 H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3459]

525	<p>6-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-3-(4-메톡시페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-2H-피라졸트[4,3-d]피리미딘 LCMS: (ESI) m/z: 411.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).</p>
526	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-2-(4-메톡시페닐)-5,5-디메틸-3-옥소-1,2-디아자파이사이칼로[2.1.1]헥산-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 430.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
527	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-5-하이드록시-5-(4-메톡시페닐)-2-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-1H-피롤-3-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 417.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ: 10.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
528	<p>1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-6-페닐-6,7-디하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리다진-5(4H)-온 LCMS: (ESI) m/z: 334.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ: 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).</p>
529	<p>3-아세틸-N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 430.1 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.92 (s, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
530	<p>N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.3 [M+H]⁺; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81-7.90 (m, 5H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>

[3460]

531	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(3-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 507.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 7.83-7.91 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
532	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(3-메틸피리딘-4-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
534	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ: 10.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
535	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
536	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.4 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
537	N-(3-(1,1-디플루오로프로필)페닐)-1-(4-메톡시-3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복스아미드 LCMS: (ESI) m/z: 493.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ: 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3461]

[3462] 실시예 2

[3463] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성

[3464] ACSS2 무세포 활성 검정 (무세포 IC₅₀)

[3465] 검정은 피로포스파타제와의 커플링 반응을 기반으로 한다: ACSS2는 ATP+CoA+아세테이트 => AMP+ 피로포스페이트 + 아세틸-CoA(Ac-CoA)로 전환한다. 피로포스파타제는 ACSS2 반응의 생성물인 피로포스페이트를 Biomol 그린 시약 (Enzo life Science, BML-AK111)과 인큐베이션한 후 620 nm에서 흡광도를 측정하여 검출할 수 있는 포스페이트로 전환한다.

[3466] 무세포 IC₅₀ 결정:

[3467] 10 nM의 인간 ACSS2 단백질 (OriGene Technologies, Inc)을 50 mM Hepes pH 7.5, 10 mM DTT, 90 mM KCl, 0.006% Tween-20, 0.1 mg/ml BSA, 2 mM MgCl₂, 10 μM CoA, 5 mM NaAc, 300 μM ATP 및 0.5U/ml 피로포스파타제 (Sigma)를 함유하는 반응물에 다양한 화합물의 농도로 37C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 반응이 끝나면 Biomol 그린을 실온에서 30분 동안 첨가하고 620nm에서 흡광도를 판독하여 활성을 측정했다. IC₅₀ 값은 0% 및 100% 제약 조건 (CDD Vault, Collaborative Drug Discovery, Inc.)이 있는 비선형 회귀 곡선 맞춤을 사용하여 계산되었다.

[3468] **결과:**

[3469] 결과는 하기 표 2에 제시되어 있다:

[3470] 표 2. ACSS2 무세포 활성 검정 결과 (무세포 IC₅₀).

CSS2 PPase IC ₅₀ 검정: IC ₅₀ (uM)	1E-5 μM	6E-3 μM	0.1 μM	1μM	100uM 초과
	내지	내지	내지	내지	
화합물 번호	6E-3 μM	0.1 μM	1 μM	100uM	
	226	159	233	111	180
	261	168	123	118	186
	271	237	146	131	187
	242	142	125	122	190
	228	259	173	105	192
	265	244	132	116	193
	269	255	100	179	194
	250	263	135	126	195
	247	149	174	121	196
	246	231	153	112	199
	141	251	144	104	200
	230	257	155	128	202
	236	107	154	129	204
	266	169	254	130	213
	253	138	147	134	214
	229	240	110	136	217
	264	124	270	137	221
	164	170	103	152	106
	275	274	260	156	
	165	235	133	157	
	252	184	139	176	
	166	171	120	239	
	108	277	115	268	
	227	245	209		
	258	158	102		
	241	272	283	182	

[3471]

249	143	284	185	
220	215	285	188	
117	114	288	189	
243	238	290	191	
248	162	302	197	
145	127	329	198	
119	232	339	201	
234	113	340	203	
167	256	341	205	
276	150	345	207	
109	267	346	212	
206	172	347	216	
280	273	349	218	
281	262	350	222	
282	148	358	223	
286	101	373	224	
287	160	391	278	
289	103	392		
291	161	393		
292	183	394		
297	208	395		
298	210	397		
300	211	408		
301	215	409		
303	140	418		
304	279	423		
305	293	424		
306	294	425		
307	295	427		

[3472]

308	296	428		
309	299	436		
310	333	470		
311	335	471		
312	337	503		
313	338	504		
314	348	512		
315	354	529		
316	356			
317	362			
318	365			
319	376			
320	384			
321	385			
322	396			
323	397			
324	400			
325	401			
326	402			
327	403			
328	405			
330	411			
331	413			
332	414			
334	416			
336	426			
342	432			
343	461			
344	465			

[3473]

351	466			
352	467			
353	473			
355	477			
357	480			
359	483			
360	484			
361	487			
363	490			
364	496			
366	506			
367	516			
368	524			
369				
370				
371				
372				
374				
375				
377				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
386				
387				
388				

[3474]

389				
390				
399				
404				
406				
407				
410				
412				
415				
419				
420				
421				
422				
429				
430				
431				
433				
434				
435				
437				
438				
439				
440				
462				
463				
464				
468				
472				
474				

[3475]

	475				
	476				
	478				
	479				
	481				
	482				
	485				
	486				
	488				
	489				
	491				
	492				
	493				
	494				
	495				
	497				
	498				
	499				
	500				
	501				
	502				
	505				
	507				
	508				
	509				
	510				
	511				
	530				
	531				

[3476]

	532				
	534				
	535				
	536				
	537				

[3477]

[3478] **ACSS2 세포 활성 검정 (세포 IC50)**

[3479] ACSS2의 세포 활성은 ¹³C-아세테이트로부터 지방산으로의 탄소 혼입을 추적하는 것에 기초하였다.

[3480] 세포 처리:

[3481] DMEM + 25mM D-글루코스 + 1mM 피루브산나트륨 + 10% FBS + 2mM 글루타민에서 성장하는 BT474/MDA-MB-468 세포를 0.4x10⁶ 개 세포/웰로 12웰 플레이트에 플레이팅하였다. 그런 다음 세포를 화합물로 처리하기 전에 저산소 조건 (1% O₂)에서 24시간 동안 CO₂ 인큐베이터에서 인큐베이션했다. 제2일에 배지를 15mM 글루코스, 1mM 피루베이트, 0.65mM 글루타민, 1% 투석 혈청, 3.5ug/ml 비오틴, 0.2mM ¹³C-아세테이트 및 다양한 농도의 화합물을 함

유하는 DMEM 배지로 교체하였다. 세포를 저산소 조건 (1% O₂)의 CO₂ 인큐베이터에서 5시간 동안 인큐베이션했다. 5시간 인큐베이션 종료 시, 세포를 차가운 PBS로 2회 세척하고, 1 ml PBS에서 수확하고, V-형 HPLC 유리 바이알로 옮기고 4°C에서 600g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 제거하고 세포의 펠렛을 비누화될 때까지 -80°C에서 보관하였다.

[3482] 비누화 검정

[3483] 세포 펠렛을 0.5 ml의 90% 메탄올, 10% H₂O, 0.3M NaOH 혼합물로 재현탁시키고 80°C에서 60분 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후, 50 µl 포름산 및 0.4 ml 헥산을 첨가하고 혼합물을 2분 동안 불텍싱하였다. 바이알을 상 분리를 위해 몇 분 동안 방치한 다음 200 µl의 상단 헥산 상을 새로운 유리 바이알에 추출했다. 헥산을 질소 하에 건조시키고 메탄올:아세트니트릴 5:3 혼합물 100 µl에서 재구성하였다. 용액을 에펜도르프 (Eppendorf) 튜브로 옮기고 17000G에서 20분 동안 회전시킨 다음 LC-MS 바이알로 옮겼다.

[3484] LCMS 방법

[3485] HESI 프로브 및 Dionex Ultimate 3000 UHPLC 시스템이 있는 Thermo Q Exactive 질량 분석기로 분석을 수행했다. Phenomenex Kintex 2.6u XB-C18 100A 150x2.10mm 컬럼에서 각 샘플 5µl를 주입하여 분리를 수행했다. 크로마토그래피는 3.5분 동안 85%에서 100%의 유기 용매 (메탄올:아세트니트릴 1:1) 대 10mM 암모늄 아세테이트 완충액 pH 4.7의 선형 구배로 시작하여 등용매 100% 유기 용매 4.5분, 그 다음 등용매 초기 조건 3분으로, 유속 0.3µl/min으로 실시하였다. 사용된 MS 소스 조건: 모세관 온도 325°C, 시스 흐름 (sheath flow) 25, 보조 흐름 15, 스프레이 전압 3.8kV, 보조 온도 300°C. 데이터는 75-1000m/z 범위의 Full-MS 모드에서 70000 분해능의 음이온 모드에서 수집되었다.

[3486] LCMS 결과 분석

[3487] TraceFinder 3.2.512.0에서 수행된 지방산 (팔미테이트, 미리스테이트 및 스테아레이트)으로의 ¹³C 아세테이트 혼입 분석. 음성 대조군 영역과 ¹³C 동위원소 이론상의 자연 존재비를 샘플 영역에서 뺐다. 각 지방산 (팔미테이트, 미리스테이트 및 스테아레이트)에 대한 총 ¹³C 혼입을 계산하고 총량의 백분율로 표시했다. 세포 EC₅₀ 값은 0% 및 100% 제약 조건 (CDD Vault, Collaborative Drug Discovery, Inc.)이 있는 비선형 회귀 곡선 맞춤을 사용하여 계산되었다.

[3488] **결과:**

[3489] 결과는 하기 표 3 및 4에 제시되어 있다:

표 3. ¹³C 지방산으로의 아세테이트 혼입 (BT474 세포).

<i>IC₅₀ (nM) BT474</i>			
	미리스테이트	팔미테이트	스테아레이트
<100nM	141, 108	141, 108, 117	141, 117, 108
100nM<IC ₅₀ <1000nM	117, 138, 140, 142,	138, 140, 142, 119, 109, 220, 206, 124	138, 140, 142, 119, 109, 220, 206, 124, 107, 114, 208, 215, 184
≥1000nM		107, 114, 208, 215, 184, 183	183

[3490]

표 4. ¹³C 지방산으로의 아세테이트 혼입 (BT474 세포).

<i>IC₅₀ (nM) MDA-MB-468</i>			
	미리스테이트	팔미테이트	스테아레이트
<100nM	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 167	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 220, 167, 166	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 220, 167, 166, 140
100nM<IC ₅₀ <1000nM	220, 166, 140, 107, 142, 124, 168, 208	140, 107, 142, 124, 168, 208	107, 142, 124, 168, 208
≥1000nM	159, 169	159, 169	159, 169

[3491]

[3492] 지방산 검정

[3493] ACSS2의 세포 활성화에 대한 화합물의 억제 효과를 테스트하는 것은 1% O₂의 저산소 조건 하에 MDA-MB-468 세포에서 ¹³C-아세테이트로부터 지방산으로의 ¹³C 혼입을 추적함으로써 수행되었다. 검정은 5.5mM 글루코스, 1mM 피루브산나트륨, 0.65mM 글루타민, 3.5ug/ml 비오틴, 1% 투석 혈청, 0.5mM ¹³C-아세테이트 및 다양한 농도의 억제제를 포함하는 DMEM에서 5시간 동안 수행되었다. 인큐베이션이 끝나면 세포를 차가운 PBS로 세척하고 유리 튜브에 수확하고 비누화를 수행한다. 팔미테이트 내로의 ¹³C 혼입 수준은 LC-MS 분석에 의해 수행되었고 억제 수준은 PRISM 소프트웨어로 계산되었다.

[3494] 표 5. 지방산 분석: 본 발명의 화합물에 대한 ¹³C-아세테이트의 혼입.

화합물	FA IC50 MDA468 (nM)
107	+++
108	+++
109	++
117	+++
119	+++
124	+
138	+++
140	+
141	+++
142	+
145	+
149	+
159	+
164	+
165	+++
166	+
167	+
168	+++
169	+
206	++
208	+
220	+

[3495]

226	++
227	++
228	+++
229	+
230	+++
231	+
234	+
235	+
236	+++
237	+
241	++
242	+++
243	+
244	+
246	+++
247	+++
248	+
249	+++
250	+++
251	++
252	++
253	+++
255	+
257	+

[3496]

258	+
259	+
261	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
269	+++
271	+++
279	+
280	+++
282	+++
286	+++
287	+++
289	+++
291	+++
292	+++
297	+
298	+++
300	+++
301	+++
303	+++
304	+++
305	+
306	+++
307	+
308	+++
309	+++
310	+++

[3497]

311	+++
312	++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	+++
319	+++
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
330	+++
331	+++
332	+++

+++ 0.5nM 내지 50nM

++50nM 내지 100nM

+ >100nM

[3498]

[3499]

실시예 3

[3500]

마우스에서 화합물 265의 약동학적 프로파일

[3501]

화합물 265는 마우스에서 경구 (5mg/kg) 및 iv (1mg/kg) 경로로 투여되었고 혈장 내 화합물 수준은 24시간 내의 다양한 시점에서 LC/MS에 의해 결정되었다. 화합물 265의 경구 약동학적 프로파일은 도 4에 제시되어 있다. 이는 우수한 생체이용률 (74%), 6.51hr(po)의 t1/2 및 낮은 제거율 (0.59ml/min/kg)을 보여준다.

[3502]

실시예 4

[3503]

생체 내 MDA-MB-468 유방암 세포 이종이식편에서 화합물 265 및 298의 효능 연구

[3504]

생체내 효능 연구는 독일 프라이부르크 소재 Charles-River Laboratories에 의해 수행되었다.

[3505]

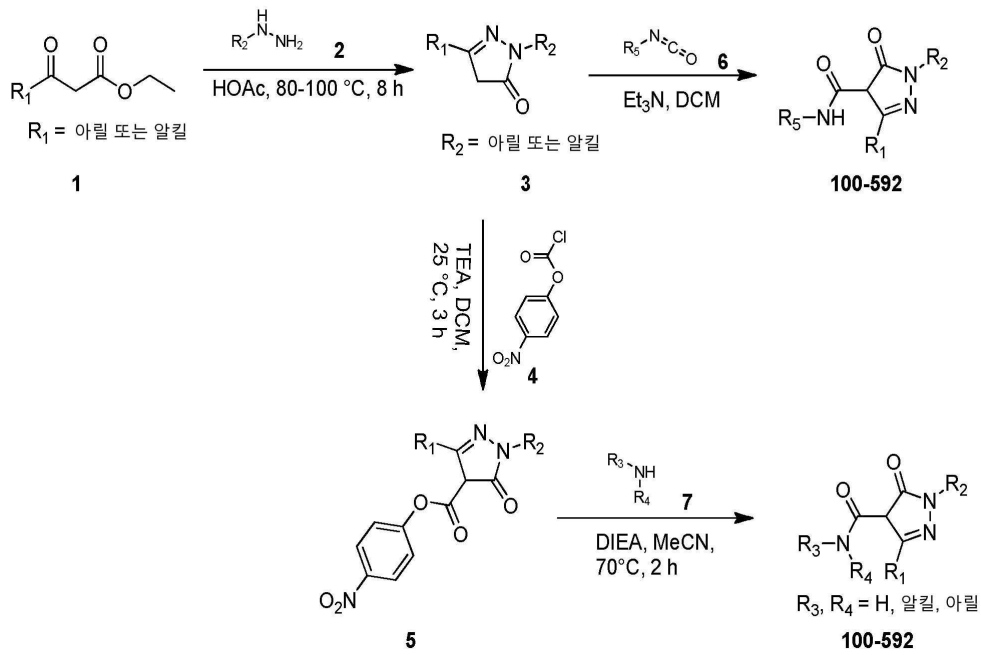
피하 이종이식편으로서 계대된 유방암 세포주 MDA-MB-468로부터의 종양 조각을 암컷 NMRI 누드 마우스 (Cr1:NMRI-Foxn1nu)에 피하 이식하였다. 종양 부피가 50 내지 250 mm³에 도달할 때 동물을 무작위로 그룹화하였다. 100 mg/kg의 비히클 대조군 또는 화합물 265 또는 화합물 298을 1일 1회 경구 투여하였다. 캘리퍼로 체중 및 종양 부피 [mm³]를 매주 2회 측정하였다.

[3506]

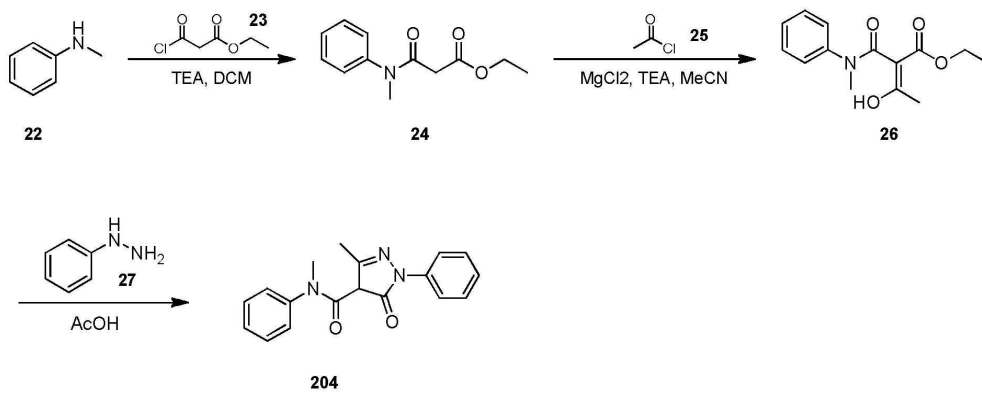
결과는 100mg/kg의 화합물 265 또는 298로 처리된 그룹에서 상당한 종양 성장 지연을 보여준다 (도 5).

도면

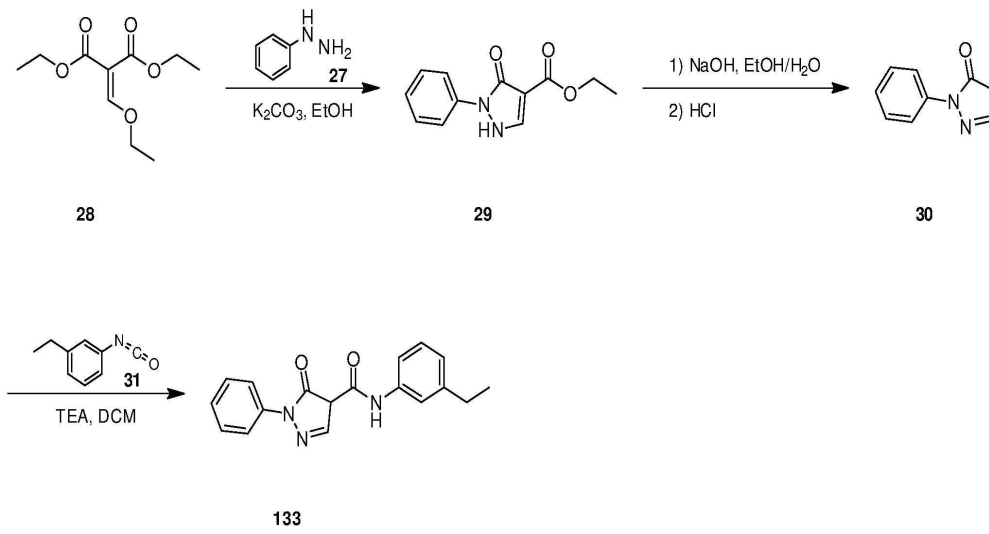
도면1



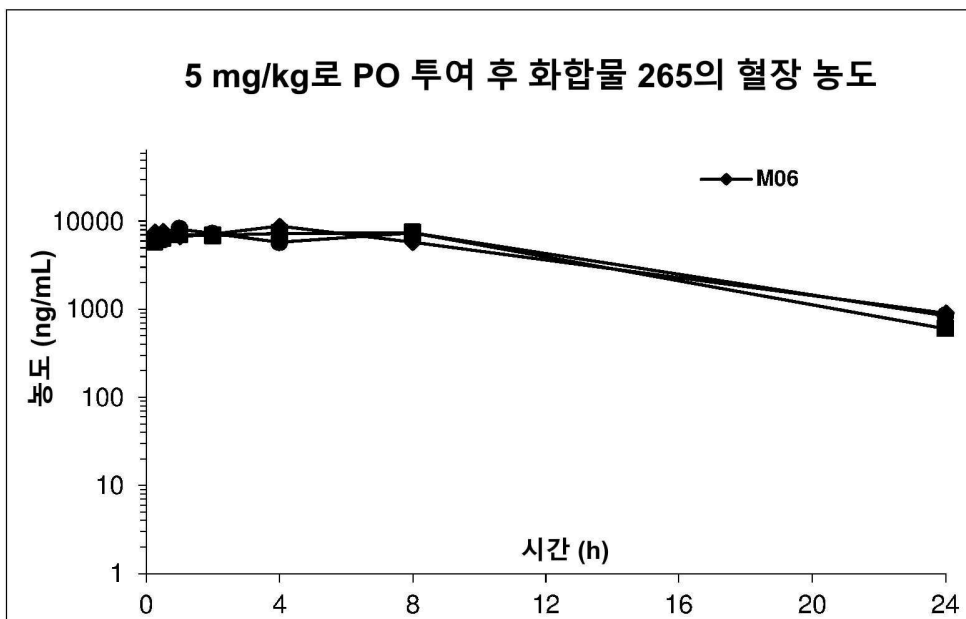
도면2



도면3



도면4



도면5

