



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0115042
(43) 공개일자 2017년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07C 227/12 (2006.01)
C07C 229/46 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/75 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7019939
(22) 출원일자(국제) 2015년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/081168
(87) 국제공개번호 WO 2016/102672
국제공개일자 2016년06월30일
(30) 우선권주장
1423087.4 2014년12월23일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
베르겐바이오 에이에스에이
노르웨이, 엔-5009 베르겐, 조나스 라이즈 베이 91
(72) 발명자
쉬어스, 제이슨 존
영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니풋 스트리트, 바이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드 내
와츠, 존 폴
영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니풋 스트리트, 바이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 481 항

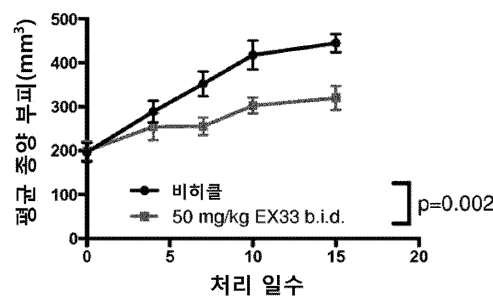
(54) 발명의 명칭 AKT 키나아제의 저해제

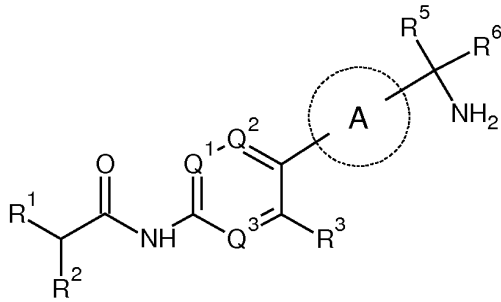
(57) 요약

본 발명은 일반 화학식 (I)의 화합물, 및 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도13





(I)

본 화합물 및 조성물은 가치가 높은 약제학적 특성을 나타낸다. 특히, 그들은 암의 치료에 사용될 수 있다. 신규의 중간체 및 신규의 제조 방법 또한 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4436 (2013.01)
C07C 227/12 (2013.01)
C07C 229/46 (2013.01)
C07D 409/04 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)

(30) 우선권주장

1508787.7 2015년05월22일 영국(GB)
 1519919.3 2015년11월11일 영국(GB)

(72) 발명자

어니언스, 스튜어트 토마스

영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니콧 스트리트, 바
 이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드
 내

쿠두스, 모하메드 압둘

영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니콧 스트리트, 바
 이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드
 내

위글스워스, 조셉 윌리엄

영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니콧 스트리트, 바
 이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드
 내

삼브룩-스미스, 콜린 피터

영국, 노팅엄 엔지1 1지에프, 페니콧 스트리트, 바
 이오시티 노팅엄, 시그네처 디스커버리 리미티드
 내

네일러, 앨런

영국, 허즈 에스지8 9엑스피, 로이스턴, 1 라임길
 른 클로즈

론데스브로, 데렉

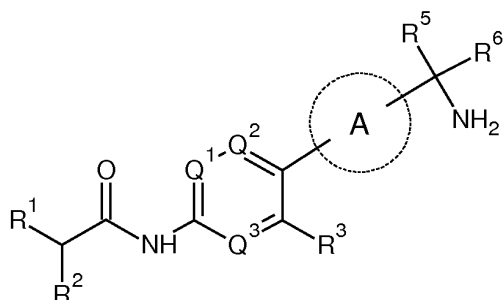
영국, 선더랜드 타인 앤드 웨어 에스알5 2티큐, 엔
 터프라이즈 파크 이스트, 실버브리아, 오닉스 사이
 언티픽 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(I)

상기 식에서

(a) Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고, Q^3 는 CH를 나타내거나;

(b) Q^1 , Q^2 , 및 Q^3 가 모두 질소 원자를 나타내고;

A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타내며;

R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

x는 0 또는 1이며;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;

R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;

R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;

R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Q^1 이 질소 원자를 나타내고 Q^2 및 Q^3 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

Q^1 및 Q^3 가 CH를 나타내고 Q^2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고, Q^3 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

Q^1 , Q^2 , 및 Q^3 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

A가 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자가 N, O, 및/또는 S 중에서 선택되는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 또는 피리다지닐을 나타내는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 할로 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서,

할로가 F인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서,

C₁₋₆ 알콕시가 -OCH₃인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b 또는 -OR^c에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

R¹이 -OR^c에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 20

제14항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

R¹이 -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^a$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서,

R^1 이 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 0인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 1인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 32

제29항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타내는 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-(C=O)R^d$ 를 나타내는 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클

릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서,

방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환이 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 50

제48항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알콕시를 나타내는 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내는 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 사이클로프로필을 나타내는 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서,

R^2 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 64

제63항에 있어서,

R^2 가 F를 나타내는 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 74

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 할로에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 75

제74항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 76

제75항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 77

제74항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 79

제78항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을

형성하는 화합물.

청구항 81

제80항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환인 화합물.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 84

제83항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 85

제84항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 86

제84항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 88

제80항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 89

제88항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의

로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 90

제89항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 91

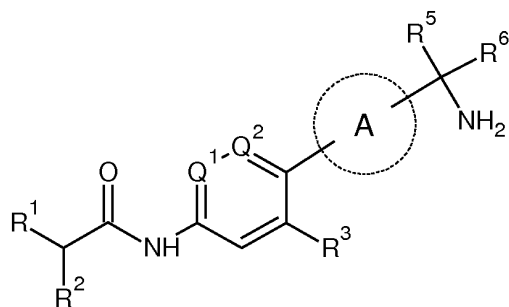
제90항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (Ia)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(Ia)

상기 식에서

Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타내며;

R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

x는 0 또는 1이며;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;

R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;

R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;

R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.

청구항 93

제92항에 있어서,

Q^1 이 질소 원자를 나타내고 Q^2 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 94

제92항에 있어서,

Q^1 이 CH를 나타내고 Q^2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 95

제92항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 96

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 97

제96항에 있어서,

A가 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 화합물.

청구항 98

제97항에 있어서,

동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자가 N, O, 및/또는 S 중에서 선택되는 화합물.

청구항 99

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 또는 피리다지닐을 나타내는 화합물.

청구항 100

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 101

제92항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 할로 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 102

제101항에 있어서,

할로가 F인 화합물.

청구항 103

제101항에 있어서,

C₁₋₆ 알콕시가 -OCH₃인 화합물.

청구항 104

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 105

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 106

제104항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 107

제106항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b 또는 -OR^c에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 108

제107항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 109

제108항에 있어서,

R¹이 -OR^c에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 110

제104항에 있어서,

R¹이 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 111

제110항에 있어서,

R¹이 -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는

화합물.

청구항 112

제111항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^6$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 113

제111항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 114

제113항에 있어서,

R^1 이 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 115

제92항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 0인 화합물.

청구항 116

제92항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 1인 화합물.

청구항 117

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 118

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 119

제118항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 120

제119항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 121

제120항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 122

제119항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 123

제122항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 124

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 125

제124항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 126

제125항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 127

제126항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타내는 화합물.

청구항 128

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-(C=O)R^d$ 를 나타내는 화합물.

청구항 129

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-SO_2R^c$ 를 나타내는 화합물.

청구항 130

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 131

제130항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 132

제130항 또는 제131항에 있어서,

방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환이 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 133

제130항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 134

제133항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 135

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 136

제135항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 137

제92항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 138

제137항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 139

제138항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 140

제138항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 141

제92항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알콕시를 나타내는 화합물.

청구항 142

제141항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 143

제92항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 144

제143항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 145

제144항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내는 화합물.

청구항 146

제92항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 147

제92항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 148

제92항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 149

제92항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 가 사이클로프로필을 나타내는 화합물.

청구항 150

제92항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 151

제92항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 152

제151항에 있어서,

R^2 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 153

제92항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 154

제153항에 있어서,

R^2 가 F를 나타내는 화합물.

청구항 155

제92항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 156

제92항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 157

제92항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 158

제92항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 159

제92항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 160

제92항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 161

제92항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 162

제92항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 163

제92항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 164

제92항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 할로에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 165

제164항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 166

제165항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 167

제164항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 168

제167항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 169

제168항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 170

제92항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 171

제170항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환인 화합물.

청구항 172

제170항 또는 제171항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 173

제170항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 174

제173항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 175

제174항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 176

제174항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 177

제176항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 178

제170항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 179

제178항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 180

제179항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 181

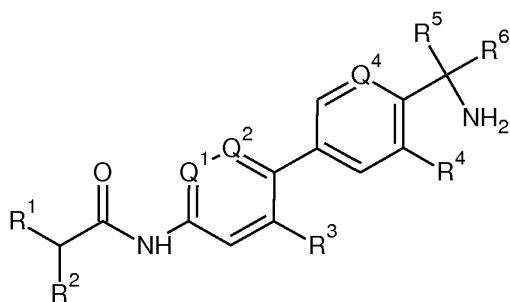
제180항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 182

제1항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (Ib)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(Ib)

상기 식에서

Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

Q^4 는 CH 또는 질소 원자를 나타내며;

R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

x는 0 또는 1이며;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^g$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^g 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;

R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;

R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;

R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;

R^4 는 H, 할로, 또는 $-OR^f$ 를 나타내고, 여기에서 R^f 는 임의로 치환된 알킬이며;

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.

청구항 183

제182항에 있어서,

Q^1 이 질소 원자를 나타내고 Q^2 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 184

제182항에 있어서,

Q^1 이 CH를 나타내고 Q^2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 185

제182항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 186

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^4 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 187

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^4 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 188

제182항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 189

제182항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 190

제188항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 191

제190항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 192

제191항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 193

제192항에 있어서,

R^1 이 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 194

제188항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 195

제194항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 196

제195항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 197

제196항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 198

제197항에 있어서,

R^1 이 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 199

제182항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 0인 화합물.

청구항 200

제182항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 1인 화합물.

청구항 201

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 202

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 203

제202항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 204

제203항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 205

제204항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 206

제203항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 207

제206항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 208

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 209

제208항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 210

제209항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 211

제210항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타내는 화합물.

청구항 212

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-(C=O)R^d$ 를 나타내는 화합물.

청구항 213

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-SO_2R^c$ 를 나타내는 화합물.

청구항 214

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 215

제214항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 216

제214항 또는 제215항에 있어서,

방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환이 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 217

제214항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 218

제217항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 219

제182항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된

알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 220

제219항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로 사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 221

제182항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 222

제221항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 223

제222항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 224

제222항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 225

제182항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알콕시를 나타내는 화합물.

청구항 226

제225항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 227

제182항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 228

제227항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 229

제228항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내는 화합물.

청구항 230

제182항 내지 제229항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 231

제182항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 232

제182항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 233

제182항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서,

R^e 가 사이클로프로필을 나타내는 화합물.

청구항 234

제182항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 235

제182항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 236

제235항에 있어서,

R^2 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 237

제182항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 238

제237항에 있어서,

R^2 가 F를 나타내는 화합물.

청구항 239

제182항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 240

제182항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 241

제182항 내지 제240항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 242

제182항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 243

제182항 내지 제240항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 244

제182항 내지 제240항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 245

제182항 내지 제240항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 246

제182항 내지 제240항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 247

제182항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 248

제182항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 249

제182항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 $-OR^f$ 를 나타내는 화합물.

청구항 250

제182항 내지 제249항 중 어느 한 항에 있어서,

R^f 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 251

제250항에 있어서,

R^f 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 252

제182항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 253

제182항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 할로에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 254

제253항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 255

제254항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 256

제253항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 257

제256항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 258

제257항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 259

제182항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 260

제259항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환인 화합물.

청구항 261

제259항 또는 제260항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 262

제259항 내지 제261항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 263

제262항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 264

제263항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 265

제263항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 266

제265항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 267

제259항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 268

제267항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 269

제268항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 270

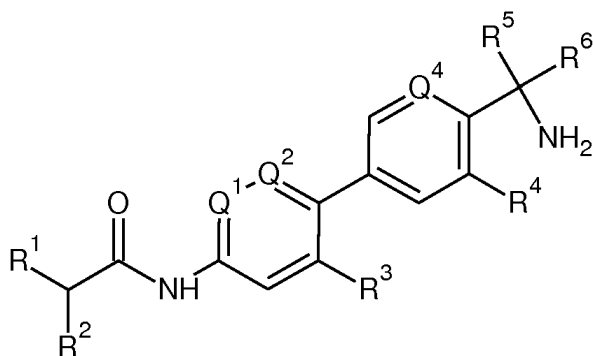
제269항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 271

제1항 내지 제270항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (Ic)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(Ic)

상기 식에서

Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

Q^4 는 CH 또는 질소 원자를 나타내며;

R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

x는 0 또는 1이며;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (c) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, (d) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (ie) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 사이클로알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (ii) C_{1-6} 알콕시, 또는 (iii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-

원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^c 는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^g 는 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내며;

R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 할로를 나타내고;

R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;

R^4 는 H, 할로, 또는 $-OR^f$ 를 나타내고, 여기에서 R^f 는 C_{1-6} 알킬이며;

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성한다.

청구항 272

제271항에 있어서,

Q^1 이 질소 원자를 나타내고 Q^2 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 273

제271항에 있어서,

Q^1 이 CH를 나타내고 Q^2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 274

제271항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 275

제271항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^4 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 276

제271항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^4 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 277

제271항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 278

제277항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 279

제278항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 280

제279항에 있어서,

R^1 이 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 281

제271항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 282

제281항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 283

제282항에 있어서,

R^1 이 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 284

제282항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타내는 화합물.

청구항 285

제271항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서,

x 가 0인 화합물.

청구항 286

제271항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서,

x 가 1인 화합물.

청구항 287

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 288

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 289

제288항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 290

제289항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 291

제288항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 292

제291항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내며, 이들 중 임의의 것은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 293

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 294

제293항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 295

제294항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타내는 화합물.

청구항 296

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-(C=O)R^d$ 를 나타내는 화합물.

청구항 297

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 298

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 299

제298항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 300

제298항 또는 제299항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 301

제300항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 302

제271항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (ii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, (iii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 303

제271항 내지 제302항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 304

제303항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 305

제303항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 306

제271항 내지 제302항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^d 및/또는 R^e 가 C_{1-6} 알콕시를 나타내는 화합물.

청구항 307

제306항에 있어서,
 R^d 및/또는 R^e 가 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 308

제271항 내지 제302항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 309

제308항에 있어서,
 R^d 및/또는 R^e 가 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 310

제271항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^e 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 311

제271항 내지 제310항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^g 가 사이클로프로필을 나타내는 화합물.

청구항 312

제271항 내지 제311항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^2 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 313

제271항 내지 제311항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^2 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 314

제271항 내지 제311항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^2 가 F를 나타내는 화합물.

청구항 315

제271항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^3 가 C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 316

제271항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 317

제271항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 318

제271항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 319

제271항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 320

제271항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 321

제271항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 322

제271항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 323

제271항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 $-OR^f$ 를 나타내는 화합물.

청구항 324

제271항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서,

R^f 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 325

제271항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 326

제271항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 327

제326항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 328

제326항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 329

제326항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 C_{1-6} 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 330

제329항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 331

제330항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 332

제271항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 333

제332항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, $-OH$, C_{1-6} 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 334

제333항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 335

제333항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, C_{1-6} 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 336

제335항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 337

제332항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, C_{1-6} 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 338

제337항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, C_{1-6} 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 339

제338항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, C_{1-6} 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 340

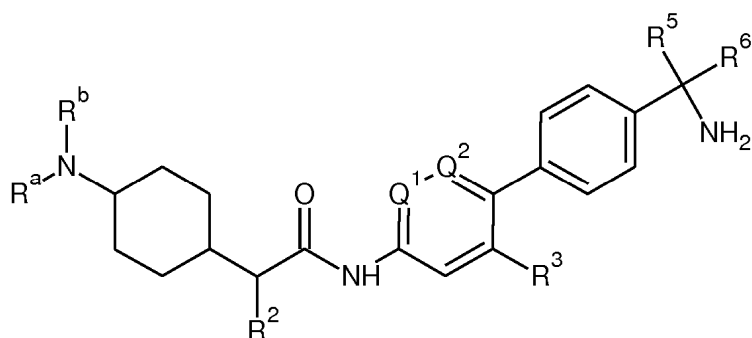
제339항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 341

제1항에 있어서,

화학식 (Id)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(Id)

상기 식에서

Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로이고;

R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.

청구항 342

제341항에 있어서,

Q^1 이 질소 원자를 나타내고 Q^2 가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 343

제341항에 있어서,

Q^1 이 CH를 나타내고 Q^2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 344

제341항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 345

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 346

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 347

제346항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 348

제347항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 349

제348항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 350

제347항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 351

제350항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 352

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 353

제352항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 354

제353항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타내는 화합물.

청구항 355

제354항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타내는 화합물.

청구항 356

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-(C=O)R^d$ 를 나타내는 화합물.

청구항 357

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및/또는 R^b 가 $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 358

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 359

제358항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하는 화합물.

청구항 360

제358항 또는 제359항에 있어서,

방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환이 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 361

제358항 내지 제360항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 362

제361항에 있어서,

R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성하며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 363

제341항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 364

제363항에 있어서,

R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타내는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타내는 화합물.

청구항 365

제341항 내지 제364항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 366

제365항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 367

제366항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 368

제366항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 369

제341항 내지 제364항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알콕시를 나타내는 화합물.

청구항 370

제369항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 371

제341항 내지 제364항 중 어느 한 항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 372

제371항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 373

제372항에 있어서,

R^d 및/또는 R^e 가 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타내는 화합물.

청구항 374

제341항 내지 제373항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 375

제341항 내지 제373항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 376

제375항에 있어서,

R^2 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 377

제341항 내지 제373항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 할로를 나타내는 화합물.

청구항 378

제377항에 있어서,

R^2 가 F를 나타내는 화합물.

청구항 379

제341항 내지 제378항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 380

제341항 내지 제379항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내는 화합물.

청구항 381

제341항 내지 제380항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 382

제341항 내지 제381항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 383

제341항 내지 제382항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 384

제341항 내지 제383항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 티에닐을 나타내는 화합물.

청구항 385

제341항 내지 제384항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 386

제341항 내지 제385항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 피리딜을 나타내는 화합물.

청구항 387

제341항 내지 제386항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 H를 나타내는 화합물.

청구항 388

제341항 내지 제386항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 할로에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 389

제388항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 390

제389항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 391

제388항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 392

제391항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 393

제392항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 394

제341항 내지 제386항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 395

제394항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환인 화합물.

청구항 396

제394항 또는 제395항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 397

제394항 내지 제396항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 398

제397항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 399

제398항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 400

제397항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 401

제400항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 402

제394항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 403

제402항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 404

제403항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 405

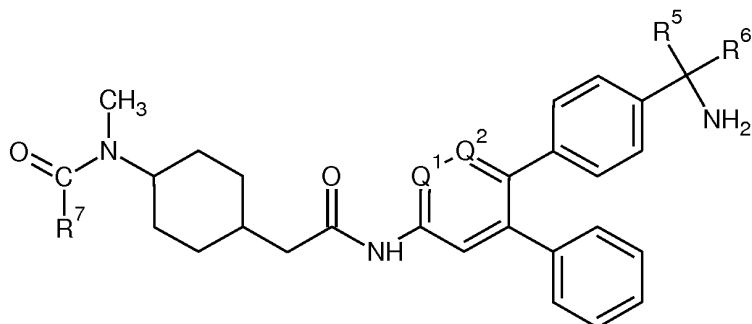
제404항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 406

제1항에 있어서,

화학식 (Ie)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물:



(Ie)

상기 식에서

Q¹ 및 Q² 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q¹ 및 Q² 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R⁵ 및 R⁶가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하며;

R⁷은 알킬, 알콕시, 또는 사이클로알킬을 나타낸다.

청구항 407

제406항에 있어서,

Q¹이 질소 원자를 나타내고 Q²가 CH를 나타내는 화합물.

청구항 408

제406항에 있어서,

Q¹이 CH를 나타내고 Q²가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 409

제406항에 있어서,

Q¹ 및 Q² 양자 모두가 질소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 410

제406항 내지 제409항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵ 및/또는 R⁶가 H를 나타내는 화합물.

청구항 411

제406항 내지 제409항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵ 및/또는 R⁶가 할로에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 412

제411항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 413

제412항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 $-CHF_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 414

제411항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 알킬을 나타내는 화합물.

청구항 415

제414항에 있어서,

R^5 및/또는 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 416

제415항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 417

제406항 내지 제409항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 418

제417항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환인 화합물.

청구항 419

제417항 또는 제418항에 있어서,

임의로 치환된 사이클로알킬 환이 OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 420

제417항 내지 제419항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 421

제420항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 422

제421항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성하는 화합물.

청구항 423

제421항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성하는 화합물.

청구항 424

제423항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성하는 화합물.

청구항 425

제417항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 426

제425항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 427

제426항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 428

제427항에 있어서,

R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 429

제406항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 이 메틸 또는 에틸을 나타내는 화합물.

청구항 430

제406항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 이 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 431

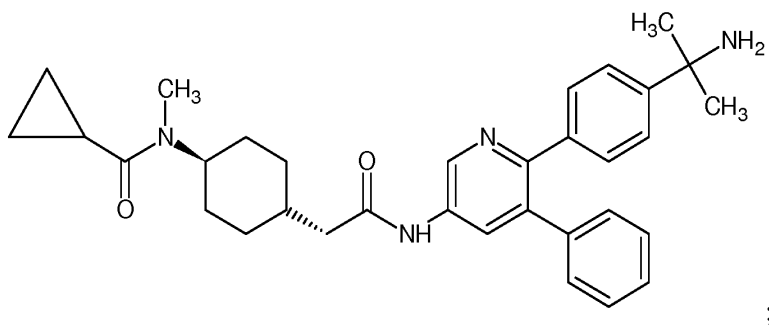
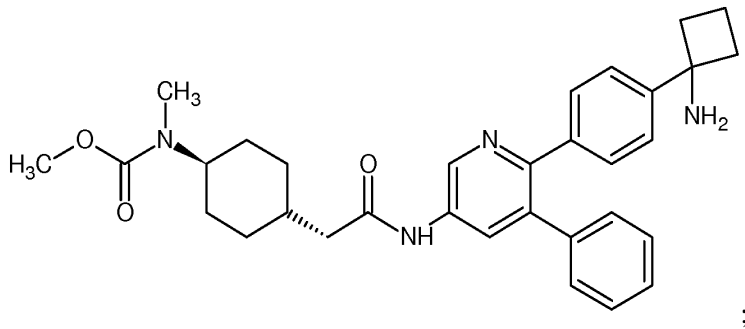
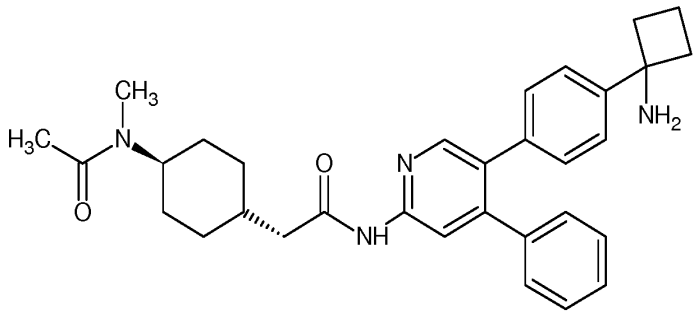
제406항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서,

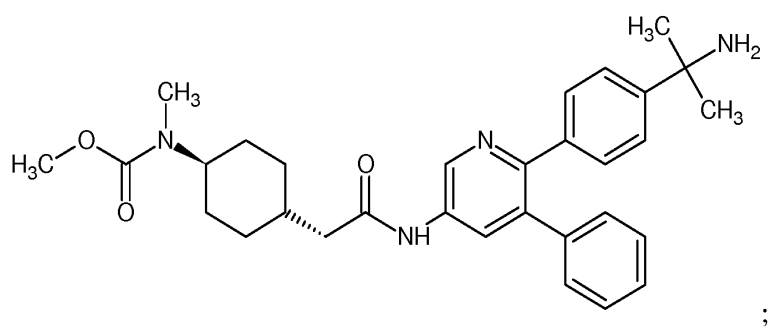
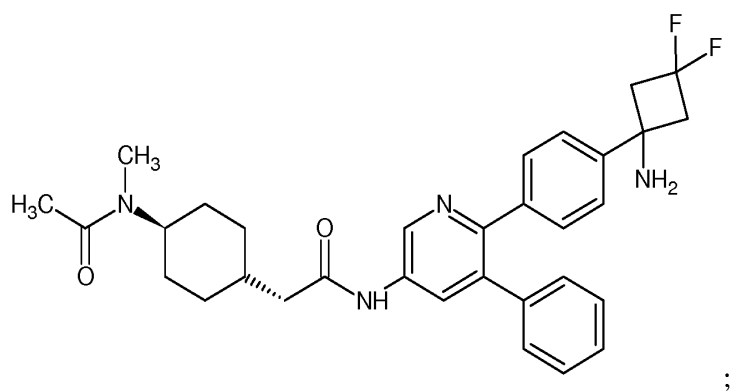
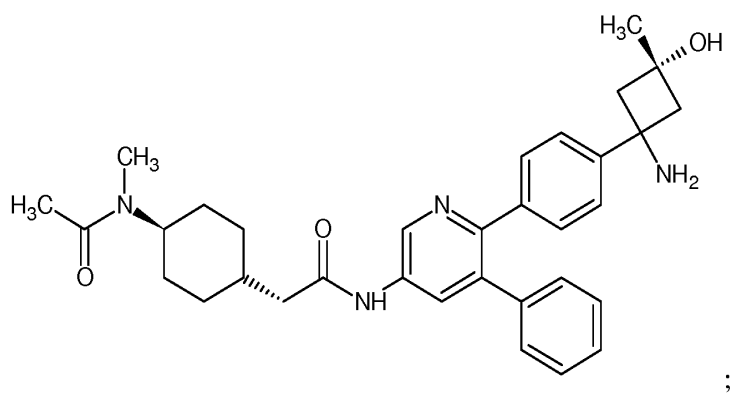
R^7 이 사이클로프로필을 나타내는 화합물.

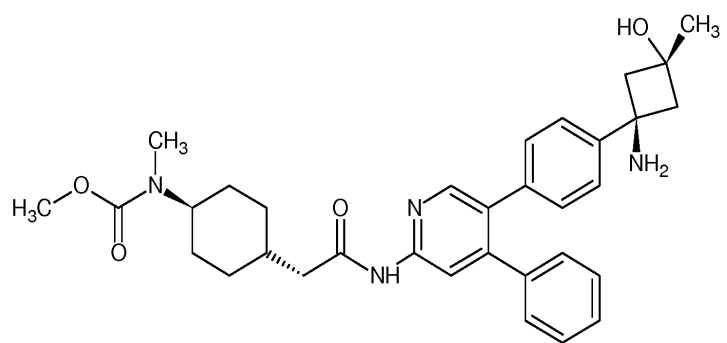
청구항 432

제1항에 있어서,

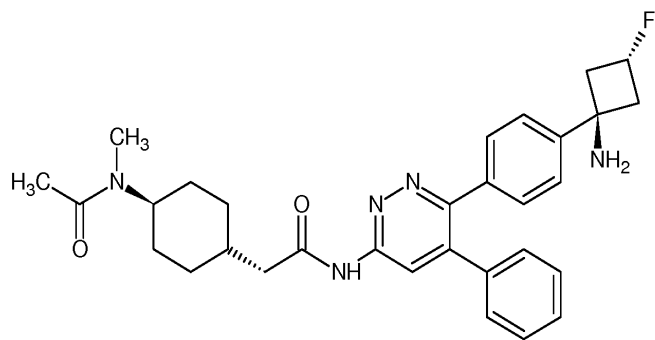
하기 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매 화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



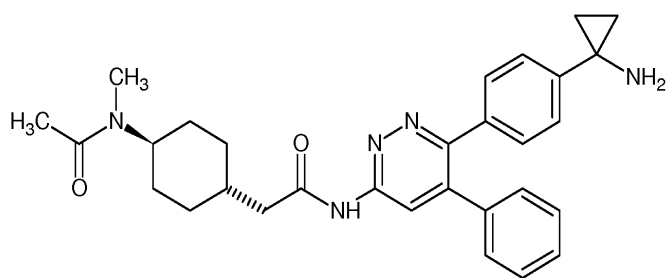




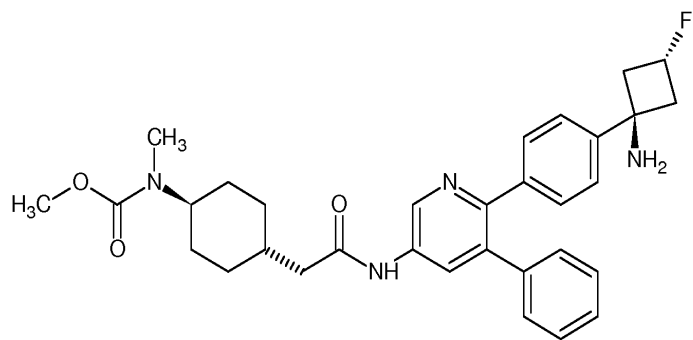
;



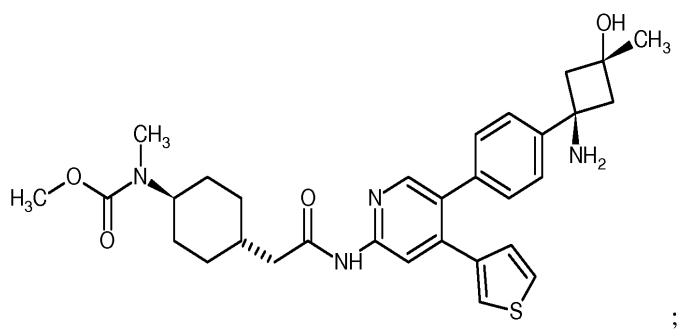
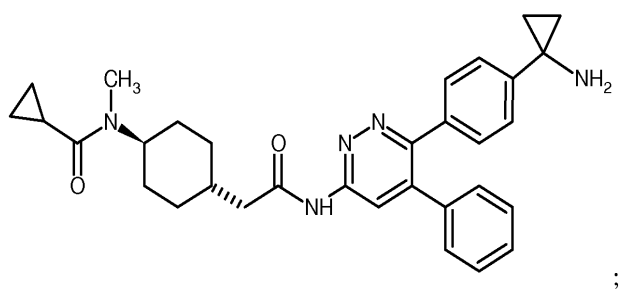
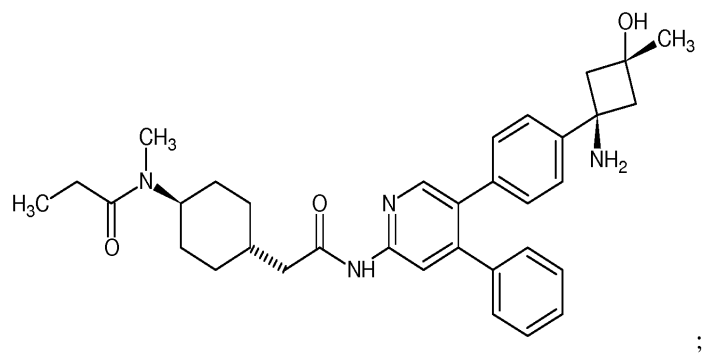
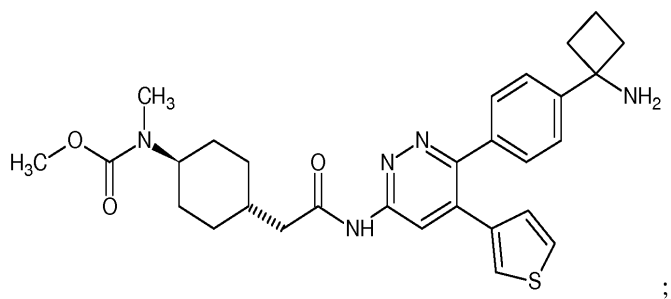
;

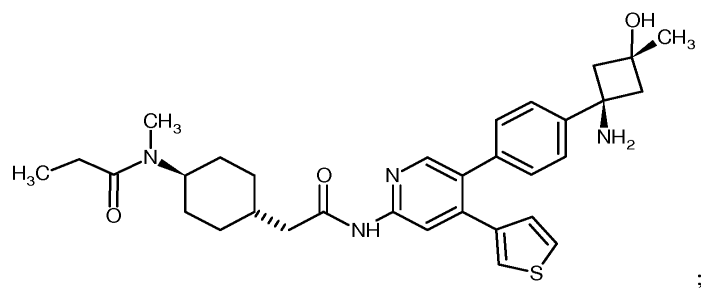
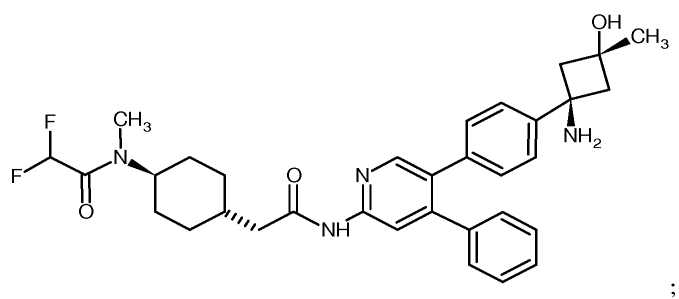
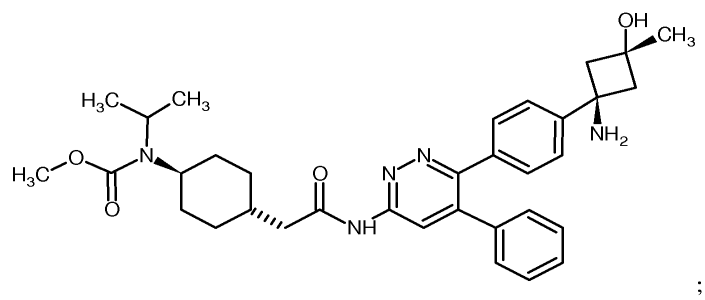
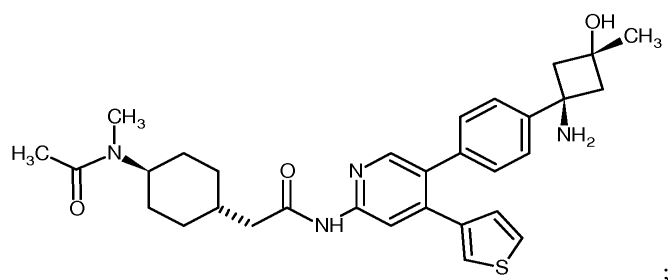


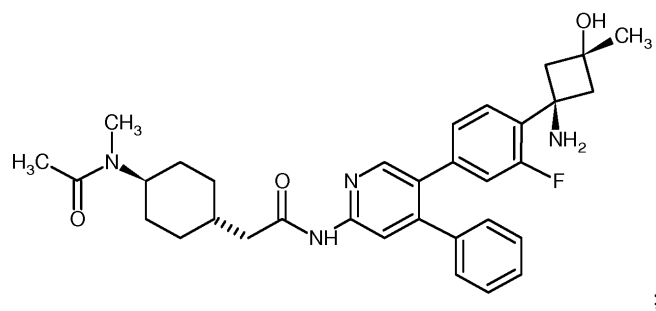
;



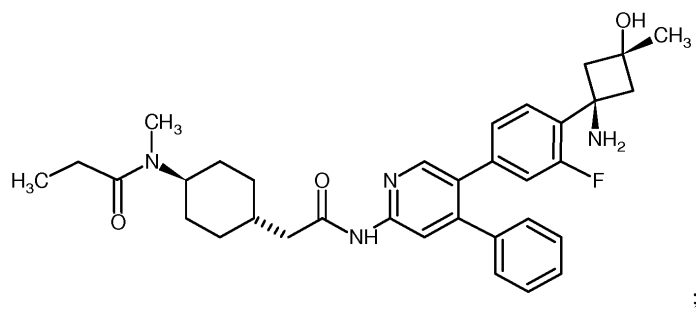
;



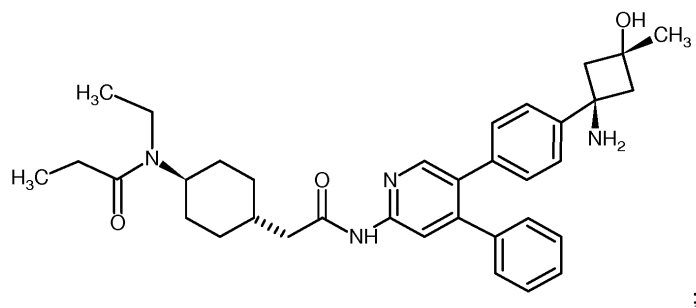




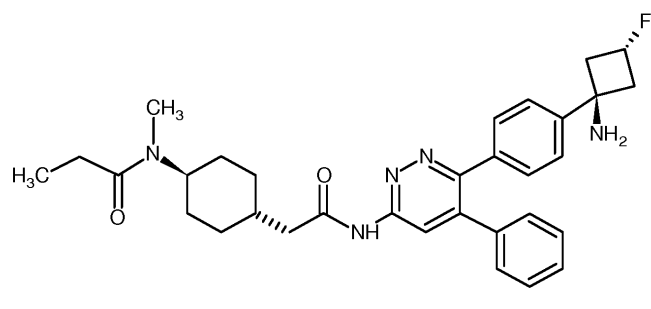
;



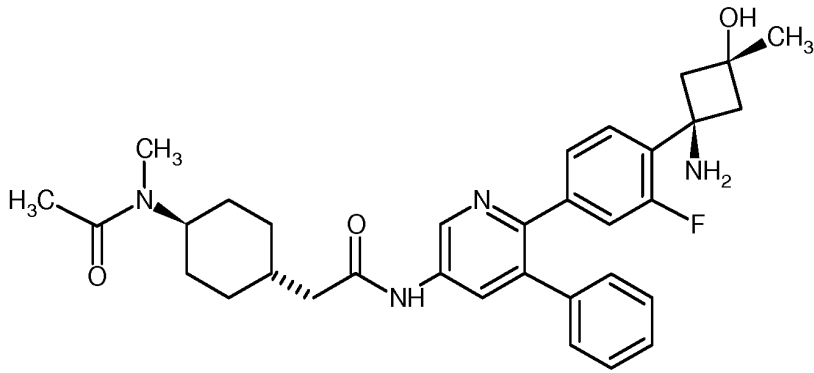
;



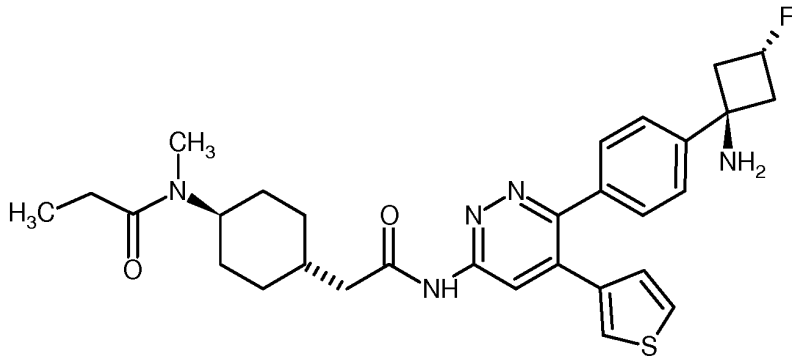
;



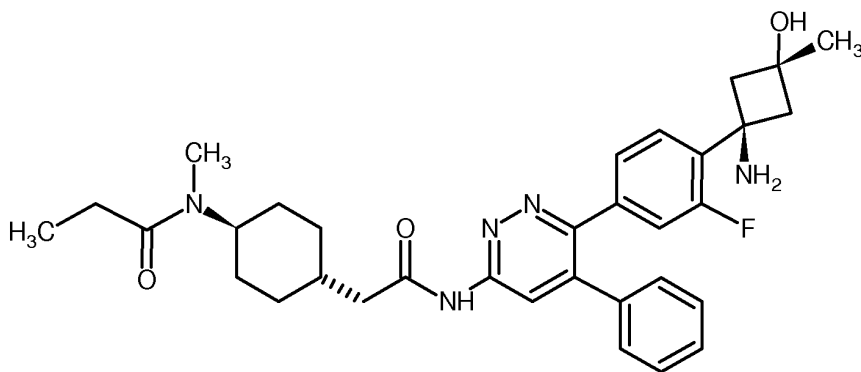
;



;



; 및



청구항 433

제1항에 있어서,

하기 화합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-((S)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((2-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[3,3'-비피리딘]-5-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;

N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4,4-디메톡시사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설폰)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)프로판아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6'-(2-아미노프로판-2-일)-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-5-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

(S)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이

클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사

이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

에틸

(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필사이클로프로판카복사미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-메톡시-N-메틸아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-

일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드; 및

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트.

청구항 434

제1항에 있어서,

하기 화합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)
(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)
아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-
일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사
이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소
에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-
3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-
2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-
3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-
3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((S)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)
아세트아미드;

N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세
트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클
로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노
사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사
이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이
클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이
클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-1-

메틸사이클로프로판-1-카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)이소부티르아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N,3,3-트리메틸부탄아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N,1-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-사이클로프로필-N-메틸아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸부티르아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로부탄카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3-디메틸부탄아미드;

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)부티르아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-

2,2-디플루오로아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-((1r,3r)-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

메틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

에틸
(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

이소프로필 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;

메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;

에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;

에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

메틸

(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

메틸

(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;

메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트;

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드; 및

N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필사이클로프로판카복사미드.

청구항 435

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 436

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물.

청구항 437

제435항 또는 제436항에 있어서,

치료할 암이 백혈병, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수아구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성, 적혈구성 백혈병 (erythroleukaemia leukaemia), 및 골수형성이상 증후군, 만성 백혈병, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병; 진성 적혈구증가증; 림프종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 호지킨병, 비-호지킨병; 다발성 골수종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 무증상 다발성 골수종(smouldering multiple myeloma), 비분비형 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립성 형질세포종, 및 골수의 형질세포종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 의미 불명의 단클론성 감마글로불린혈증; 양성 단클론성 감마글로불린혈증; 중쇄병; 골 및 결합 조직 육종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 골육종 (bone sarcoma), 뼈육종(osteosarcoma), 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대세포 종양, 골 섬유육종, 척삭종, 골 막육종, 연부조직 육종, 맥관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이 암, 신경초종, 횡문근육종, 활막육종; 뇌종양, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 신경교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 상의세포종, 핍지신경교종, 비교세포 종양(nonglial tumour), 청신경종, 두개인두종, 수모세포종, 수 막종, 송과체종, 송과체모세포종, 원발성 뇌 림프종; 유방암, 예를 들어(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질성 유방암, 점액성 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 원발성 암, 파제 트병, 및 염증성 유방암; 부신암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 갈색세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 유두상 또는 여포성 갑상선암, 수질성 갑상선암 및 미분화 갑상선암; 췌장 암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, VIP종, 소마토스타틴-분비 종양, 및 암양종, 또는 도세포 종양; 뇌하수체암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 쿠싱병, 프로락틴-분비 종양, 말단비대증, 및 요붕증(diabetes insipius); 안암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 안구 흑색종, 예컨대 홍 채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체 흑색종, 및 망막모세포종; 질암, 예컨대 편평세포 암종, 선암종, 및 흑색 종; 외음부암, 예컨대 편평세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저세포 암종, 육종, 및 파제트병; 자궁경부암, 예컨대 (그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포 암종, 및 선암종; 자궁암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 자궁내막 암종 및 자궁 육종; 난소암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식세포 종양, 및 간질 종양; 식도암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포암, 선암종, 선양낭성 암종, 점액표피양 암

종, 선편평세포 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 우축상 암종, 및 쿠리세포 (소세포) 암종; 위암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 돌출형(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 광범위 확산, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종, 및 암육종; 결장암; 직장암; 간암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 간세포 암종 및 간모세포종, 담낭암, 예컨대 선암종; 담관암종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 유두상, 결절성, 및 미만성; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암, 편평세포 암종(표피양 암종), 선암종, 대세포 암종, 및 소세포 폐암; 고환암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 종자 종양(germinal tumour), 정상피종, 미분화, 고유(classic)(전형적(typical)), 정모세포성, 비정상피종, 배아성 암종, 기형 암종, 융모막 암종(난황낭 종양), 전립선암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 평활근육종, 및 횡문근육종; 생식기암, 예컨대 음경암; 구강암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포 암종; 기저세포암(basal cancer); 침샘암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 점액 표피양 암종, 및 선양낭성 암종; 인두암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포암, 및 우축상; 피부암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 기저세포 암종, 편평세포 암종, 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종; 신장암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 신세포암, 투명세포 신세포 암종, 선암종, 부신종, 섬유육종, 이행세포암(신우 및/또는 요관); 율름 종양; 방광암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 이행세포 암종, 편평세포암, 선암종, 암육종; 점액육종, 뼈 육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 위장관 간질 종양, 두경부암, 결장직장암, 및 골수이형성 증후군 중 하나 이상으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 438

제437항에 있어서,

치료할 암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종인 화합물.

청구항 439

제438항에 있어서,

치료할 암이 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 Her2⁺ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종인 화합물.

청구항 440

제435항 내지 제439항 중 어느 한 항에 있어서,

치료할 암이 전이성인 화합물.

청구항 441

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제와 조합하여 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 442

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물.

청구항 443

제441항 또는 제442항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제가 알킬화제, 항대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 저해제, 유사분열 저해제, 코르티코스테로이드, 표적화 요법, 분화 유도제, 호르몬 요법, 면역 요법 약물, 전술한 부류에 속하지 않는 기타 화학요법제, 및/또는 보조제 또는 보조제 중에서 선택되는 화합물.

청구항 444

제441항 또는 제442항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제가 질소 머스터드, 니트로소우레아, 알킬 설포네이트, 트리아진, 에틸렌이민, 백금 화합물, 항대사물질, 안트라사이클린, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 I 저해제, 토포이소머라아제 II 저해제, 타산, 에포틸론, 빈카 알칼로이드, 에스트라무스틴, 코르티코스테로이드, 유전자 요법제, 안티센스 요법제, 티로신 키나아제 저해제, Raf 저해제, 유전자 발현 조절제, Ax1 저해제, PKB 경로 저해제, P13K 저해제, MTOR 저해제, CDK 저해제, COX-2 저해제, HDAC 저해제, DNA 메틸라아제 저해제, 분화 유도제, 항-에스트로겐제, 아로마타아제 저해제, 프로게스틴, 에스트로겐, 항-안드로겐제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 유사체, 갑상선 호르몬, 안드로겐, 단클론 항체 요법, 비-특이적 면역 요법 및 보조제, 면역조절 약물, 암 백신, 면역 독소, 방사면역접합체, L-아스파라기나아제, PEG L-아스파라기나아제, 알트레타민, 질산갈륨, 레바미솔, 미토탄, 하이드록시우레아, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라빈, 세포보호제, 포스포네이트, 및/또는 자극 인자 중에서 선택되는 화합물.

청구항 445

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하고, 암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 446

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하고, 암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물.

청구항 447

제445항 또는 제446항에 있어서,

암이 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 Her2⁺ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종 중에서 선택되는 화합물.

청구항 448

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체(immune checkpoint modulating antibody)를 추가로 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 449

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체를 추가로 포함하는, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물.

청구항 450

제448항 또는 제449항에 있어서,

하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체가 이필리무맙, 트레멜리무맙, 켄브롤리주맙, 미불루맙, AMP-514/MEDI0680, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, 우렐루맙, PF-05082566, MEDI6469, MEDI6383(rOX40L), MOXR0916, TRX518, CDX-1127, CP-870,893, 및 BMS-986016 중에서 선택되는 화합물.

청구항 451

제448항 내지 제450항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 및 암종 중에서 선택되는 화합물.

청구항 452

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 453

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 454

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 Her2⁺ 유방암, 시스플라틴 내성 난소암, 또는 간세포 암종을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 455

하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 456

알킬화제, 항대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 저해제, 유사분열 저해제, 코르티코스테로이드, 표적화 요법, 분화 유도제, 호르몬 요법, 면역 요법 약물, 전술한 부류에 속하지 않는 기타 화학요법제, 및/또는 보조제 또는 보조제 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 457

질소 머스터드, 니트로소우레아, 알킬 설포네이트, 트리아진, 에틸렌이민, 백금 화합물, 항대사물질, 안트라사이클린, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 I 저해제, 토포이소머라아제 II 저해제, 탁산, 에포틸론, 빈카 알칼로이드, 에스트라무스틴, 코르티코스테로이드, 유전자 요법제, 안티센스 요법제, 티로신 키나아제 저해제, Raf 저해제, 유전자 발현 조절제, Ax1 저해제, PKB 경로 저해제, P13K 저해제, MTOR 저해제, CDK 저해제, COX-2 저해제, HDAC 저해제, DNA 메틸라아제 저해제, 분화 유도제, 항-에스트로겐제, 아로마타아제 저해제, 프로세스틴, 에스트로겐, 항-안드로겐제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 유사체, 갑상선 호르몬, 안드로겐, 단클론 항체 요법, 비-특이적 면역 요법 및 보조제, 면역조절 약물, 암 백신, 면역 독소, 방사면역접합체, L-아스파라기나아제, PEG L-아스파라기나아제, 알트레타민, 질산갈륨, 레바미솔, 미토탄, 하이드록시우레아, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라빈, 세포보호제, 포스포네이트, 및/또는 자극 인자 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 458

하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 459

하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 Her2⁺ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 460

하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 461

이필리무맙, 트레멜리무맙, 펌브롤리주맙, 미볼루맙, AMP-514/MEDI0680, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, 우렐루맙, PF-05082566, MEDI6469, MEDI6383(roX40L), MOXR0916, TRX518, CDX-1127, CP-870,893, 및 BMS-986016 중에서 선택되는 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 462

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증을 가진 대상을 치료하는 방법.

청구항 463

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

갈색세포종; 염증성 병태, 자궁내막증, 혈관 질환/손상, 건선, 황반 변성으로 인한 시력 장애, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 신장 질환, 폐기관 장애, 골다공증, 골관절염, 바이러스 감염, 섬유성 질환, 백내장, 유아 타우병증, 결절성 경화증 콤플렉스, 국소 피질 이형성증 2, 또는 신경절교종의 치료에 사용하기 위한 화합물.

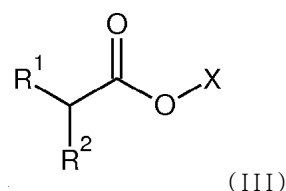
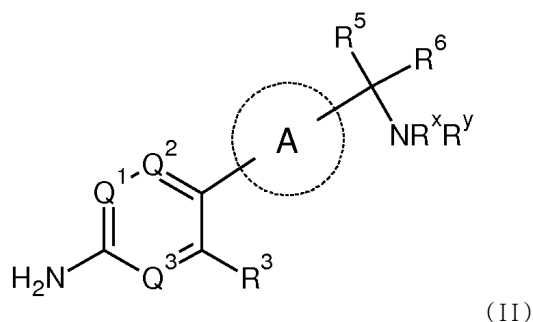
청구항 464

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 465

(i) 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계; 및

(ii) 임의의 보호기를 제거하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:



상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타내며, R^1 및 R^2 는 화학식 (I)과 관련하여 정의된 바와 같고, X는 H 또는 할로젠 원자를 나타낸다.

청구항 466

제465항에 있어서,

R^x 및 R^y 중 하나 또는 양자 모두가 보호기를 나타내는 방법.

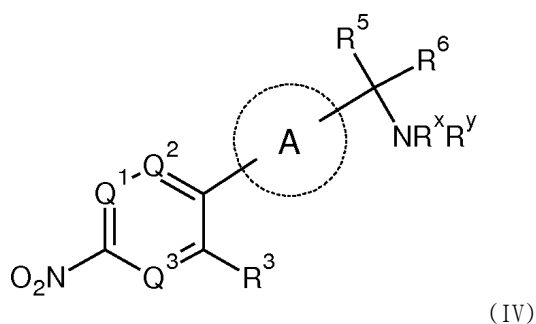
청구항 467

제465항 또는 제466항에 있어서,

커플링제의 존재 하에 수행되는 방법.

청구항 468

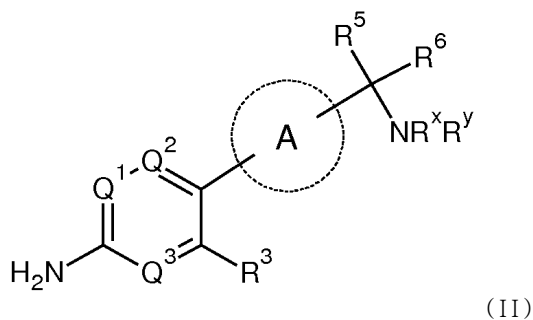
화학식 (IV)의 화합물의 환원을 포함하는, 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법:



상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타낸다.

청구항 469

화학식 (II)의 중간체 화합물:



상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타낸다.

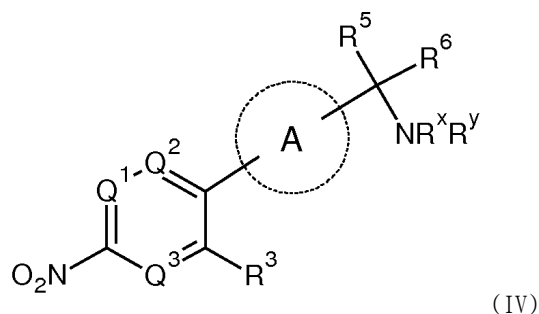
청구항 470

제469항에 있어서,

A가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 471

화학식 (IV)의 중간체 화합물:



상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타낸다.

청구항 472

제471항에 있어서,

A가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 473

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이에 민감한 대상을 치료하는 방법.

청구항 474

제1항 내지 제434항 중 어느 한 항에 있어서,

Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 475

Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제434항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 476

화학식 I-27

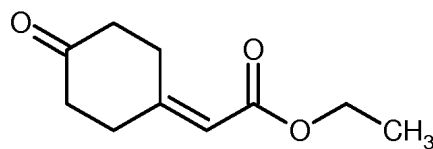
의 화합물의 에스테르화에 이어서 수소화 및 환원적 아민화에 의해 I-30

화학식 I-30

의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는, 화학식 I-30의 화합물의 제조 방법.

청구항 477

제475항에 있어서,



화학식 I-27의 화합물의 에스테르화가 화학식 I-28
키기 위한 호너-워드워스 반응(Horner-Wadsworth reaction)에 의해 수행되는 방법.

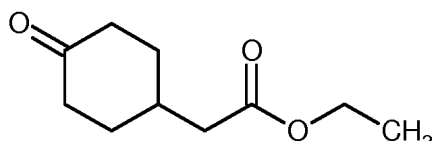
청구항 478

제477항에 있어서,

트리에틸 포스포노아세테이트를 사용하여 호너-워드워스 반응을 수행하는 방법.

청구항 479

제476항에 있어서,



화학식 I-27의 화합물의 수소화가 화학식 I-29
방법.

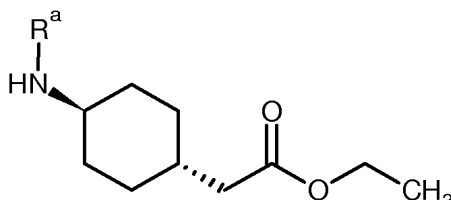
청구항 480

제479항에 있어서,

수소화가 팔라듐-촉매에 의한 수소화인 방법.

청구항 481

제476항 내지 제480항 중 어느 한 항에 있어서,



트랜스 이성체 I-24
를 제공하기 위한 화학식 I-30의 부분입체 이성체
의 분리를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 암 및/또는 기타 질환의 치료에 유용한 피리딘, 피리다진, 및 트리아진 유도체에 관한 것이다. 본 화합물들은 세린/트레오닌 키나아제(Akt)의 저해제, 특히, Akt3의 선택적 저해제인 것으로 생각되므로, Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 병태의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002]

"단백질 키나아제 B"(PKB)로서도 공지된 Akt는, 인간에서 Akt1, Akt2, 및 Akt3의 3개 구성원을 포함하는 세린/트레오닌 키나아제의 패밀리이다. 이들 3개의 동형은 상이한 유전자로부터 전사되며 특유의 세포내 분포, 발현 패턴, 및 녹-아웃 표현형(knock-out phenotype)을 나타낸다.

[0003]

Akt 패밀리는 세포 증식, 운동성, 성장, 글루코스 항상성, 세포 생존 및 세포 사멸을 포함하는 다양한 세포 과정에 관련되는 것으로 공지되어 있다. Akt는 다수의 다운스트림 효과기에 결합하고 조절함으로써, 예를 들어,

핵 인자- κ B를 활성화시켜 생존 촉진 유전자(pro-survival gene)의 전사를 유발함으로써, 그리고 BAD(세포자멸 촉진 단백질(pro-apoptotic protein))를 인산화하여 비활성화시킴으로써, 세포 생존 및 대사작용을 조절한다. 이들 효과는 Akt가 궁극적으로 세포 성장 및 증식을 유도한다는 것을 의미한다.

[0004] 세포 생명 주기에 대한 Akt의 효과는 건강한 정상 세포로 제한되지 않는다. 활성화 Akt는 잠재적으로 돌연변이 성인 세포의 증식 및 생존 또한 가능하게 함으로써, 기타 유전자에서의 돌연변이의 발달에 기여할 가능성이 있다. Akt는 또한 혈관신생 및 종양의 발달과, 특히 종양 세포 생존, 증식, 및 침윤성과 연계되어 왔다.

[0005] 정상 발달에서 Akt1, Akt2, 및 Akt3의 역할이 녹-아웃 마우스에서 연구되었으며, 전반적 성장에는 Akt1이 중요하고(녹아웃 마우스가 일반적으로 건강하지만 감소된 성장을 나타냄), 글루코스 대사작용에는 Akt2가 주로 관련되며(녹아웃 마우스가 정상적으로 성장하지만 인슐린 내성을 나타냄), 뇌 발달에는 Akt3가 중요한 것으로 밝혀졌다(예를 들어, 문헌[Dummler B, Hemmings BA. Physiological roles of PKB/Akt isoforms in development and disease. Biochem Soc Trans 2007;35:231-5] 참조). Akt1 및 Akt2의 더 일반적인 역할은 신체 전반에 걸친 그들의 광범위한 발현에 의해 제시되는 반면에, Akt3는 뇌, 신장, 및 심장에 더 한정된 발현을 나타낸다. Akt1, Akt2, 및 Akt3가 대략 80%의 서열 동일성을 나타내지만, 그들은 특유의 발현 패턴, 세포 이동, 침윤, 및 전이에 있어서의 대항 역할(예를 들어, 문헌[Virtakoivu R et al, Distinct roles of Akt isoforms in regulating β 1-integrin activity, migration, and invasion in prostate cancer. Mol Biol Cell 2012; 23(17) :3357-69] 참조), 및 특유의 표적 특이성을 나타내는 것으로 확인되었다. 그럼에도 불구하고, Akt에 대한 대부분의 연구 간행물은 Akt1을 언급하거나 패밀리 구성원을 명시하지 않으면서 Akt를 언급하며, 이는 패밀리 구성원들을 구별하지 않는 범-Akt 항체의 광범위한 사용의 결과이다.

[0006] 3개의 동형 중에서 Akt3에 대해 가장 덜 알려져 있다. 실제로, 2010 리뷰 논문 문헌["Key signalling nodes in mammary gland development and cancer. Signalling downstream of PI3 kinase in mammary epithelium: a play in 3 Akts" (Wickenden JA and Watson CJ, Breast Cancer Research 2010, 12, 202)]에는 Akt3가 단지 하기와 같이 3회 언급되어 있다: 그의 존재를 규명하기 위해 1회, 정상 유선 발달에 있어서 그것이 부수적 역할을 갖는 것으로 보인다는 것을 언급하기 위해 1회, 그리고 그것이 임신 및 수유 중에 Stat5a 인산화에 영향을 주지 않는다는 것을 언급하기 위해 1회.

[0007] 화학요법과 같은 관용적인 암 치료는 정상 세포이든 암세포이든 활발하게 분할하는 모든 세포에 대해 작용한다. 그러나 암 치료에 대한 더 최근의 연구는, 단순히 이미 존재하는 암세포를 파괴하기를 추구하기보다는 흔히 암 세포의 증식을 방지하기를 추구하면서, 암세포 성장 및 생존에 관련된 특이적 분자를 방해하는 표적화 요법의 개발에 집중해 왔다. 이로 인해, 표적화 요법은 전통적인 화학요법제 및 면역억제제에 비교하여 암의 치료를 개선하였다.

[0008] Akt는 암 요법을 위한 매력적인 표적으로 간주되며, Akt 단독의 저해 또는 표준 암 화학요법과의 조합은 세포사멸 역치를 감소시키고 바람직하게는 암세포를 살해하는 것으로 상정되어 왔다(Lindley CW, Curr Top Med Chem, 10, 458, 2010). Akt 구성원을 저해하기 위한 시도의 최근의 리뷰는 암에서 가장 통상적으로 돌연변이화되는 패밀리 구성원으로서 Akt2를 적시하며, Akt1 및 Akt2의 저해가 최적일 것임을 제시한다(Mattmann ME et al "Inhibition of Akt with small molecules and biologics: historical perspective and current status of the patent landscape", Expert Opinion on Therapeutic Patents, 21, 1309, 2011). 이 리뷰에 망라된 화합물 중 다수는 기타 키나아제에 비교하여 Akt에 대한 선택성이 불량하며, 일반적으로 Akt1에 집중한다. 상이한 패밀리 구성원 사이에 선택성을 가진 이 리뷰에 보고된 화합물들은 Akt3 보다는 Akt1 및/또는 Akt 2를 압도적으로 저해한다.

[0009] 문헌 내의 Akt1에 대한 압도적인 집중에도 불구하고, Akt3 과발현은 흑색종(Cancer Res. 2004 Oct 1;64(19):7002-10) 및 난소암(Cancer Discov. 2012 Jan 1;2(1):56-67)을 포함하는 몇몇 암에 연관되어 왔다. 제W02013/164788호에는 대상에서 상피-중간엽 전환(EMT: Epithelial-Mesenchymal Transition)의 발생을 검출하기 위한 생체표지자로서의 Akt3의 용도, 및 암을 치료하기 위한 Akt3 저해제의 후속 용도가 논의되어 있으나, Akt3-특이적 저해제의 예는 제공되어 있지 않다.

[0010] 상피-중간엽 전환(EMT)은, 개별적인 상피 세포가 상피 세포의 거동 특징 및 유전자 발현 패턴을 상실하고, 대신에 중간엽 세포와 유사하게 보이며 거동하고 이를 대표하는 유전자를 발현하기 시작하는 천연적 세포 프로그램이다. 그렇게 해서, 그들은 부착성(adhesion) 및 정단부-기저부 극성(apical-basal polarity)을 상실하고 이동하여 세포외 매트릭스를 침윤하는 능력을 얻는다. EMT는 비가역적이지 않다. 중간엽-상피 전환(MET: Mesenchymal-Epithelial Transition)이라고 불리는 거울상 과정은 중간엽 특징의 상실 및 세포-세포 부착성 및

정단부-기저부 극성의 재건을 유발한다. EMT는 배아 발생 중에 특히 중요하다. 그것은 낭배 형성(gastrulation)에서 근본적인 역할을 담당하며, 여기에서 단일 상피 세포 층으로 구성된 배아는 외배엽, 중배엽, 및 내배엽의 3개의 고전적인 배엽 층을 가진 것으로 발생한다. 척추동물 발생에서 약간 늦게, EMT는 신경 능선 세포가 생기게 한다. 이들 세포는 배아 전체를 통해 이동하여 말초 신경계의 신경절, 안면 및 머리의 골 및 연골, 색소 세포 및 교질 세포를 포함하는 다수의 상이한 구조가 생기게 한다. MET 및 EMT의 추가의 라운드는 중배엽 및 내배엽 양자 모두로부터의 내부 장기의 형성에 필수적이다.

[0011] 결합 조직, 근육, 및 신경 조직과 함께, 상피 조직은 신체의 4가지 기본 조직 유형 중 하나를 구성한다. 상피 세포는 강한 세포사이 연결(intercellular junction)에 의해 결합된 극성 세포의 시트로 형성되는 경향을 특징으로 한다. 그 결과로서, 상피 세포는 자유롭게 이동할 수 없으며 기타 세포 유형에 비교하여 이동성을 거의 나타내지 않는다. 반면에, 중간엽-유사 세포(예를 들어, 섬유모세포)는 강한 세포사이 연결이 없고 개별적인 세포로서 이동할 수 있다. 그들은 고도로 운동성이며 세포외 매트릭스를 통해 이동할 수 있다.

[0012] 배아 발생 중의 그의 중요성과는 대조적으로, 건강한 성인에서 EMT 프로그램은 거의 활성화되지 않는다. 그러나, 그것은 부상 또는 질환 후에 염증에 대해 반응하여 유도된다: EMT는 상처 치유 및 조직 수복에서 역할을 하며, 장기 퇴행성 질환(organ degenerative disease)(예를 들어, 신장 섬유증) 중에 일어난다.

[0013] EMT는 또한 점점 더 암 전이에서 중요한 역할을 하는 것으로 이해되고 있다. 암종은 상피암이며, 전이가 일어나기 위해서는, 개별적인 세포가 원발 종양을 탈출하여 일련의 이동을 거쳐야 한다. 이들은 원발 종양으로부터 국소 순환계 또는 림프계 내로의 이동, 및 맥관구조로부터의 유출, 및 전이 부위에서의 확립을 포함한다. 일부 종양 세포에서 종양 세포와 그들의 미세환경 사이의 상호작용은 EMT의 유도를 유발할 수 있다는 양호하고 증가하는 증거가 현재 존재한다. 이들 세포의 결과적으로 증가된 세포 이동성 및 침윤 잠재력(invasion potential)은, 이어서 전이가 확립될 가능성을 증가시킨다. 만성 골수성 백혈병-연계 종양유전자인 수용체 티로신 키나아제 Axl은 침윤-전이 연속단계에서 필수 EMT-유도 효과기인 것으로 나타났다(제W02010/103388호).

[0014] 전이 잠재력을 증가시키는 이러한 역할 뿐 아니라, 최근에 EMT 프로그램은 암 줄기 세포(CSC: Cancer Stem Cell)와 연관되었다. 이들 세포는 줄기 세포 특징, 즉, 특정 암에서 발견되는 모든 세포 유형이 생기게 하는 능력, 및 따라서 새로운 종양을 형성하는 능력을 가진 종양 세포의 서브셋을 나타내는 것으로 상정되어 왔다. 그들은 단지 종양 내의 세포의 작은 분율을 나타낼 수 있지만, CSC는 기존의 항암 약물에 특히 내성인 것으로 생각된다. 그러므로, 약물 치료가 종양 내의 세포의 절대 다수를 살해할 수 있다 하더라도, 생존하는 단일 CSC가 질환의 재발을 유발할 수 있다. 최근의 증거는 EMT와 CSC 표현형 사이의 중첩을 제시함으로써, EMT 또한 화학요법 후의 암의 재발 및 약물-내성 종양의 발달에서 역할을 할 수 있음을 제시한다.

[0015] EMT에서의 Akt3의 역할은 그것이 표적화 암 요법의 개발을 위한 매력적인 표적이 되게 한다. 범-Akt 저해제가 공지되어 있지만, 그들은 Akt3에 대한 매우 강력한 활성을 나타내지 않으며, 연계된 독성 문제가 있다. 예를 들어, Akt2의 저해는 글루코스 항상성 결함과 연계된다. Akt1은 신체 내에서 가장 광범위하게 발현되는 동형이며, 전반적인 성장에 관련되어, 가장 심각한 녹아웃 표현형을 나타낸다. 추가로, Akt1 및 Akt2의 동시 저해는 Akt 신호전달의 피드백 증폭을 유발하는 것으로 확인되었으며, 이는 치료에 대한 암의 내성을 유발할 수 있다. 따라서, Akt1 및 Akt2의 저해와 연계된 상기 기재된 바람직하지 않은 효과를 감소시키거나 제거하면서, Akt3에 대한 특이성을 나타내는 저해제를 개발할 필요성이 존재한다.

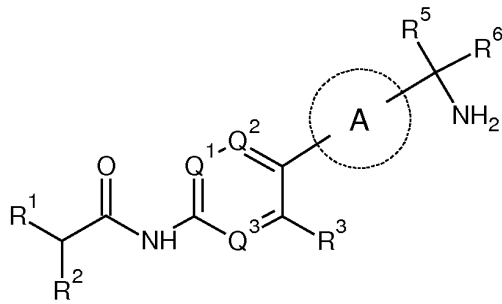
발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명은 암의 치료에 유용한 피리딘, 피리다진, 및 트라이진 유도체에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명의 제1 측면에 따라, 화학식 (I)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물이 제공된다:



- [0018]
- [0019] (I)
- [0020] 상기 식에서
- [0021] (a) Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고, Q^3 는 CH를 나타내거나;
- [0022] (b) Q^1 , Q^2 , 및 Q^3 가 모두 질소 원자를 나타내고;
- [0023] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타내며;
- [0024] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서
- [0025] x는 0 또는 1이며;
- [0026] R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;
- [0027] R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;
- [0028] R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;
- [0029] R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;
- [0030] R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;
- [0031] R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0032] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 표시된 의미를 나타낸다:
- [0033] "옥소"는 =O 라디칼을 지칭한다.
- [0034] "알킬"은, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 탄소 및 수소 원자로만 구성된 직선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸, 1,1-디메틸에틸, 2,2-디메틸프로필, t-부틸 등을 지칭한다. " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진, 상기 기재된 알킬을 지칭한다.
- [0035] "알콕시"는 화학식 $-OR^8$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기에서 R^8 은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. C_{1-6} 알콕시는 앞서 정의된 바와 같은 알콕시를 지칭하며, 여기에서 R^8 은 1 내지 6개

의 탄소 원자를 함유하는 알킬 라디칼이다.

- [0036] "아릴"은 수소 및 5 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 탄화수소 환 시스템 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은, 필수적이지는 않지만 통상적으로, 아릴 라디칼의 방향족 환을 통해 화합물에 부착된다. 아릴 라디칼은 벤젠으로부터 유래하는 아릴 라디칼을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.
- [0037] "사이클로알킬" 또는 "카보사이클"은, 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게 3 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 불포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 탄소 및 수소 원자로만 구성된 안정한 비-방향족 모노사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. C₃₋₆ 사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 기, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 지칭한다.
- [0038] "할로"는 할로겐 라디칼, 즉, F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.
- [0039] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 1 내지 9개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 및 황으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3-원 내지 10-원 지방족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환 라디칼을 지칭한다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있으며; 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 및 옥타하이드로-2(1H)-퀴놀리노닐을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.
- [0040] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 질소, 산소, 및 황으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 환을 포함하는 5-원 내지 10-원 환 시스템 라디칼을 지칭하며, 방향족 환은 적어도 1개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은, 필수적이지는 않지만 통상적으로, 헤테로아릴 라디칼의 방향족 환을 통해 화합물에 부착된다. 본 발명의 목적상, 헤테로아릴 라디칼은 모노사이클릭, 비사이클릭, 또는 트리사이클릭 환 시스템일 수 있으나, 바람직하게 모노사이클릭이다. 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴 라디칼의 예는 피페라지닐, 피리딜, 티에닐, 및 트라이아지닐을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.
- [0041] 본 명세서에 지명된 소정의 화학 기에는 표시된 화학 기에서 발견될 탄소 원자의 총 갯수를 표시하는 약식 기호가 선행될 수 있다. 예를 들어, C₁₋₆ 알킬은 상기 정의된 바와 같이 총 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 알킬 기를 기재하고, C₃₋₆ 사이클로알킬은 상기 정의된 바와 같이 총 3 내지 6개의 탄소 원자를 가진 사이클로알킬 기를 기재한다. 약식 기호 내의 탄소의 총 갯수는 기재된 기의 치환체 내에 존재할 수 있는 탄소를 포함하지 않는다.
- [0042] "임의의" 또는 "임의로"는 후속하여 기재되는 조건이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있음을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있거나 비치환될 수 있음을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "임의로 치환된"은 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있음을 의미하며, 1개 초과인 치환체가 존재하는 경우, 그들 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0043] 일반적으로, 그러나 제한 없이, 그리고 달리 표시되지 않는 한,
- [0044] a) "임의로 치환된 알킬" 기는 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), 사이클로알킬(예를 들어, C₁₋₃ 사이클로알킬), 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0045] b) "임의로 치환된 사이클로알킬" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), OH, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0046] c) "임의로 치환된 헤테로사이클로알킬" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), OH, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0047] d) "임의로 치환된 알콕시" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 사이클로알킬(예를 들어, C₁₋₃ 사이클로알킬), 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0048] e) "임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), 옥소, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.

- [0049] f) "임의로 치환된 아릴" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), OH, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0050] g) "임의로 치환된 헤테로아릴" 기는 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), OH, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0051] h) "임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환"은 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), OH, 및 할로 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있다.
- [0052] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 인간 또는 가축에 사용하기에 적합한 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장화제, 용매, 또는 유화제를 제한 없이 포함한다.
- [0053] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 양자 모두를 포함한다.
- [0054] "전구약물"은 생체내에서 대사적 수단에 의해(예를 들어, 가수분해에 의해) 화학식 (I)의 화합물로 변환될 수 있는 화합물(그의 N-산화물을 포함함)을 의미한다. 예를 들어, 하이드록시 기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 에스테르는 생체내에서 가수분해에 의해 화학식 (I)의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0055] "치료적 유효량"은, 대상, 바람직하게 포유류, 더욱 특히 인간에게 투여될 경우에 대상, 바람직하게 인간에서, 하기 정의된 바와 같이, 관심의 대상인 질환 또는 병태의 치료를 가져오기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 질환 또는 병태 및 그의 중증도, 및 치료할 대상의 연령에 따라 변동될 것이나, 당업자에 의해 그 자신의 지식 및 본 개시에 유념하여 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0056] 본 명세서에 사용되는 "치료하기" 또는 "치료"는, 관심의 대상인 질환 또는 병태를 가진 대상, 바람직하게 포유류, 더욱 특히 인간에서 관심의 대상인 질환 또는 병태의 치료를 망라하며, 하기의 것들을 포함한다:
- [0057] (i) 질환 또는 병태가 대상에서 발생하는 것을 방지함(특히, 이러한 대상에게 병태에 대한 소인이 있으나 아직 그것을 나타내는 것으로 진단되지 않은 경우);
- [0058] (ii) 질환 또는 병태를 저해함, 즉, 그의 발달을 중지시킴;
- [0059] (iii) 질환 또는 병태를 완화함, 즉, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발함; 또는
- [0060] (iv) 질환 또는 병태를 안정화시킴.
- [0061] 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산의 경우에 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성체, 부분입체 이성체, 및 기타 입체 이성체 형태가 생길 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성체 뿐 아니라 그의 라세믹 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성체는 키랄 신포(chiral synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC와 같은 관용적인 기술을 사용하여 광학분해할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기타 기타 비대칭 중심을 함유하는 경우, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성체 양자 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성 형태 또한 포함하는 것으로 의도된다.
- [0062] "입체 이성체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 상이한 3-차원 구조를 나타내는, 호환되지 않는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체 이성체 및 그의 혼합물을 고찰하며, 그의 분자가 서로의 중첩될 수 없는 거울상인 2개의 입체 이성체를 지칭하는 "거울상 이성체"를 포함한다.
- [0063] "호변이체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이체를 포함한다. "회전장애 이성체"는 단일 결합 주위의 방해된 회전으로부터 생성되는 입체 이성체이며, 여기에서 회전에 대한 장벽은 이형체체의 단리를 가능하게 하기에 충분히 높다(Ekliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 14). 회전장애 이성질 현상은 그것이 입체성(stereogenic) 원자의 부재 하에 키랄성의 요소를 도입하기 때문에 중요하다. 본 발명은 회전장애 이성체를 포괄하고자 하며, 예를 들어, 코어 트라이아졸 구조로부터 나오는 단일 결합 둘레의 제한된 회전의 경우, 회전장애 이성체 또한 가능하며 본 발명의 화합물에 또한 구체적으로 포함된다.

- [0064] 본 발명의 제1 측면에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0065] 화학식 (I)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 기일 수 있다.
- [0066] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q^1 은 질소 원자를 나타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다. Q^1 또는 Q^2 중 하나가 CH를 나타내는 경우, Q^3 는 CH를 나타낸다.
- [0067] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있고, Q^3 는 CH를 나타낼 수 있다.
- [0068] 대안적으로, Q^1 , Q^2 , 및 Q^3 가 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.
- [0069] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타낼 수 있으며, 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭일 수 있다.
- [0070] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있고, N, O, 및/또는 S 중에서 선택될 수 있다. 예를 들어, A는 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 또는 피리다지닐을 나타낼 수 있다.
- [0071] A는 임의로 치환된 페닐을 나타낼 수 있다.
- [0072] A는 할로, 예를 들어, F에 의해, 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0073] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0074] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0075] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0076] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0077] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0078] R^1 은 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0079] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0080] R^1 은 $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0081] R^1 은 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0082] R^1 은 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0083] R^1 은 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

- [0084] x 는 0일 수 있거나, x 는 1일 수 있다.
- [0085] R^a 및/또는 R^b 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0086] R^a 및/또는 R^b 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0087] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0088] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0089] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0090] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환된다.
- [0091] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0092] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0093] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0094] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타낼 수 있다.
- [0095] R^a 및/또는 R^b 는 $-(C=O)R^d$ 를 나타낼 수 있거나, R^a 및/또는 R^b 는 $-SO_2R^e$ 를 나타낼 수 있다.
- [0096] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환, 예를 들어, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 환은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0097] 특히, R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0098] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0099] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0100] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0101] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 사이클로알킬, 할로, 예를 들어, F, 또는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0102] R^d 및/또는 R^e 는 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.

- [0103] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-CH_2$ -사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0104] R^d 및/또는 R^e 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0105] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 예를 들어, 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0106] 특히, R^d 및/또는 R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있다.
- [0107] R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0108] R^g 는 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0109] R^2 는 H일 수 있다.
- [0110] R^2 는 임의로 치환된 알킬일 수 있거나, R^2 는 알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다.
- [0111] R^2 는 할로, 예를 들어, F일 수 있다.
- [0112] R^3 는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환(예를 들어, 알킬 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환됨)일 수 있다.
- [0113] 특히, R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다.
- [0114] R^3 는 페닐일 수 있다.
- [0115] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 티에닐일 수 있다.
- [0116] R^3 는 티에닐일 수 있다.
- [0117] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 피리딜일 수 있다.
- [0118] R^3 는 피리딜일 수 있다.
- [0119] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0120] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0121] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0122] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.
- [0123] R^5 및/또는 R^6 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0124] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0125] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 환은 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환일 수 있다. 임의의 치환체는 OH, 알킬, 및/또는 할로를 포함한다.
- [0126] 따라서, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0127] 특히, R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.

[0128] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.

[0129] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.

[0130] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.

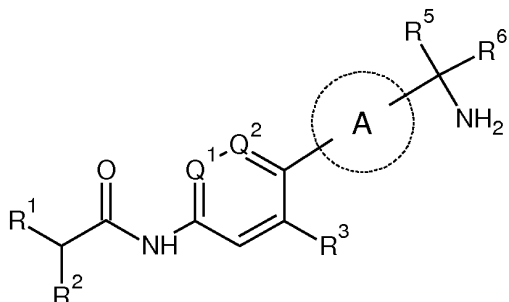
[0131] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-위 또는 4-위 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0132] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0133] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

[0134] R⁵ 및 R⁶는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

[0135] 상기 기재된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 실시양태는, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ia)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물이 경우이다:



[0136]

[0137] (Ia)

[0138] 상기 식에서

[0139] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

[0140] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타내며;

[0141] R¹은 -(C=O)_xNR^aR^b, -OR^c, -SO₂R^g 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

[0142] x는 0 또는 1이며;

[0143] R^a 및 R^b는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) -(C=O)R^d, 또는 (f) -SO₂R^e를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

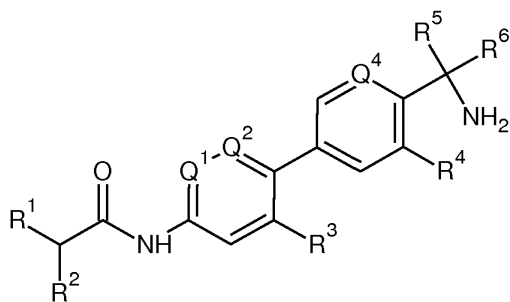
- [0144] R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;
- [0145] R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;
- [0146] R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;
- [0147] R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;
- [0148] R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0149] 상기 기재된 화학식 (Ia)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0150] 화학식 (Ia)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 기일 수 있다.
- [0151] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q^1 은 질소 원자를 나타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다.
- [0152] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.
- [0153] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 환을 나타낼 수 있으며, 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭일 수 있다.
- [0154] A는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있고, N, O, 및/또는 S 중에서 선택될 수 있다. 예를 들어, A는 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 또는 피리다지닐을 나타낼 수 있다.
- [0155] A는 임의로 치환된 페닐을 나타낼 수 있다.
- [0156] A는 할로, 예를 들어, F에 의해, 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0157] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0158] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0159] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0160] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0161] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0162] R^1 은 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0163] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

- [0164] R^1 은 $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0165] R^1 은 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0166] R^1 은 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0167] R^1 은 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0168] x 는 0일 수 있거나, x 는 1일 수 있다.
- [0169] R^a 및/또는 R^b 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0170] R^a 및/또는 R^b 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0171] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0172] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0173] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0174] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환된다.
- [0175] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0176] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0177] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0178] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타낼 수 있다.
- [0179] R^a 및/또는 R^b 는 $-(C=O)R^d$ 를 나타낼 수 있거나, R^a 및/또는 R^b 는 $-SO_2R^e$ 를 나타낼 수 있다.
- [0180] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환, 예를 들어, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 환은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0181] 특히, R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0182] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0183] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0184] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원

헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.

- [0185] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 사이클로알킬, 할로, 예를 들어, F, 또는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0186] R^d 및/또는 R^e 는 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0187] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-CH_2$ -사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0188] R^d 및/또는 R^e 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0189] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 예를 들어, 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0190] 특히, R^d 및/또는 R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있다.
- [0191] R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0192] R^e 는 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0193] R^2 는 H일 수 있다.
- [0194] R^2 는 임의로 치환된 알킬일 수 있거나, R^2 는 알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다.
- [0195] R^2 는 할로, 예를 들어, F일 수 있다.
- [0196] R^3 는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환(예를 들어, 알킬 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환됨)일 수 있다.
- [0197] 특히, R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다.
- [0198] R^3 는 페닐일 수 있다.
- [0199] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 티에닐일 수 있다.
- [0200] R^3 는 티에닐일 수 있다.
- [0201] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 피리딜일 수 있다.
- [0202] R^3 는 피리딜일 수 있다.
- [0203] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0204] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0205] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0206] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.
- [0207] R^5 및/또는 R^6 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0208] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.

- [0209] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 환은 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환일 수 있다. 임의의 치환체는 OH, 알킬, 및/또는 할로를 포함한다.
- [0210] 따라서, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0211] 특히, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0212] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.
- [0213] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0214] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.
- [0215] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0216] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0217] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0218] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0219] 상기 기재된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 실시양태는, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ib)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물인 경우이다:



- [0220] (Ib)
- [0221] 상기 식에서
- [0222] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;
- [0223] Q^4 는 CH 또는 질소 원자를 나타내며;
- [0224] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

- [0226] x 는 0 또는 1이며;
- [0227] R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;
- [0228] R^c 는 임의로 치환된 알킬을 나타내고;
- [0229] R^g 는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내며;
- [0230] R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로를 나타내고;
- [0231] R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;
- [0232] R^4 는 H, 할로, 또는 $-OR^f$ 를 나타내고, 여기에서 R^f 는 임의로 치환된 알킬이며;
- [0233] R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0234] 상기 기재된 화학식 (Ib)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0235] 화학식 (Ib)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 기일 수 있다.
- [0236] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q^1 은 질소 원자를 나타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다.
- [0237] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.
- [0238] Q^4 는 CH를 나타낼 수 있거나, Q^4 는 질소 원자를 나타낼 수 있다.
- [0239] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0240] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0241] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0242] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0243] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0244] R^1 은 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0245] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환

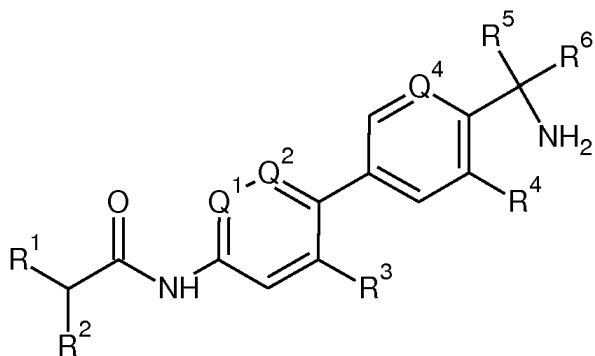
을 나타낼 수 있다.

- [0246] R^1 은 $-SO_2R^g$ 또는 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0247] R^1 은 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0248] R^1 은 임의로 치환된 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0249] R^1 은 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.
- [0250] x 는 0일 수 있거나, x 는 1일 수 있다.
- [0251] R^a 및/또는 R^b 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0252] R^a 및/또는 R^b 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0253] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0254] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0255] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0256] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환된다.
- [0257] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0258] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0259] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0260] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타낼 수 있다.
- [0261] R^a 및/또는 R^b 는 $-(C=O)R^d$ 를 나타낼 수 있거나, R^a 및/또는 R^b 는 $-SO_2R^e$ 를 나타낼 수 있다.
- [0262] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환, 예를 들어, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 환은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0263] 특히, R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0264] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0265] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0266] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로

치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.

- [0267] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 사이클로알킬, 할로, 예를 들어, F, 또는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0268] R^d 및/또는 R^e 는 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0269] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-CH_2$ -사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0270] R^d 및/또는 R^e 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0271] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 예를 들어, 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0272] 특히, R^d 및/또는 R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있다.
- [0273] R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0274] R^e 는 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0275] R^2 는 H일 수 있다.
- [0276] R^2 는 임의로 치환된 알킬일 수 있거나, R^2 는 알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다.
- [0277] R^2 는 할로, 예를 들어, F일 수 있다.
- [0278] R^3 는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환(예를 들어, 알킬 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환됨)일 수 있다.
- [0279] 특히, R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다.
- [0280] R^3 는 페닐일 수 있다.
- [0281] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 티에닐일 수 있다.
- [0282] R^3 는 티에닐일 수 있다.
- [0283] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 피리딜일 수 있다.
- [0284] R^3 는 피리딜일 수 있다.
- [0285] R^4 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0286] R^4 는 할로, 예를 들어, F를 나타낼 수 있다.
- [0287] R^4 는 $-OR^f$ 를 나타낼 수 있다.
- [0288] R^f 는 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0289] R^f 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.

- [0290] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0291] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0292] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0293] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.
- [0294] R^5 및/또는 R^6 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0295] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0296] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 환은 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환일 수 있다. 임의의 치환체는 OH, 알킬, 및/또는 할로를 포함한다.
- [0297] 따라서, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0298] 특히, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0299] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.
- [0300] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0301] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.
- [0302] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0303] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0304] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0305] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0306] 상기 기재된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 실시양태는, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ic)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물인 경우이다:



[0307]

[0308]

(Ic)

[0309]

Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

[0310]

Q^4 는 CH 또는 질소 원자를 나타내며;

[0311]

R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 여기에서

[0312]

x 는 0 또는 1이며;

[0313]

R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (c) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, (d) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (ie) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 사이클로알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (ii) C_{1-6} 알콕시, 또는 (iii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

[0314]

R^c 는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0315]

R^g 는 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내며;

[0316]

R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 할로를 나타내고;

[0317]

R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며;

[0318]

R^4 는 H, 할로, 또는 $-OR^f$ 를 나타내고, 여기에서 R^f 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0319]

R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬, 또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성한다.

[0320]

상기 기재된 화학식 (Ic)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.

[0321]

화학식 (Ic)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기일 수

있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 기일 수 있다.

[0322] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q^1 은 질소 원자를 나타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다.

[0323] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.

[0324] Q^4 는 CH를 나타낼 수 있거나, Q^4 는 질소 원자를 나타낼 수 있다.

[0325] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0326] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0327] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0328] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 또는 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0329] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0330] R^1 은 $-OR^c$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 카보사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0331] R^1 은 $-(C=O)_xNR^aR^b$, $-OR^c$, $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0332] R^1 은 $-SO_2R^g$ 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0333] R^1 은 $-SO_2R^g$ 에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0334] R^1 은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 지방족 헤테로사이클릭 환을 나타낼 수 있다.

[0335] x 는 0일 수 있거나, x 는 1일 수 있다.

[0336] R^a 및/또는 R^b 는 H를 나타낼 수 있다.

[0337] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.

[0338] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있다.

[0339] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.

[0340] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0341] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.

- [0342] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0343] R^a 및/또는 R^b 는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타낼 수 있다.
- [0344] R^a 및/또는 R^b 는 $-(C=O)R^d$ 를 나타낼 수 있거나, R^a 및/또는 R^b 는 $-SO_2R^e$ 를 나타낼 수 있다.
- [0345] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다.
- [0346] 특히, R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0347] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0348] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) C_{1-6} 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, (ii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, (iii) C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0349] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로알킬, 할로 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0350] R^d 및/또는 R^e 는 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0351] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, $-CH_2$ -사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0352] R^d 및/또는 R^e 는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0353] R^d 및/또는 R^e 는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0354] 특히, R^d 및/또는 R^e 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있다.
- [0355] R^e 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0356] R^e 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0357] R^2 는 H일 수 있다.
- [0358] R^2 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다.
- [0359] R^2 는 할로, 예를 들어, F일 수 있다.
- [0360] R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환일 수 있다.

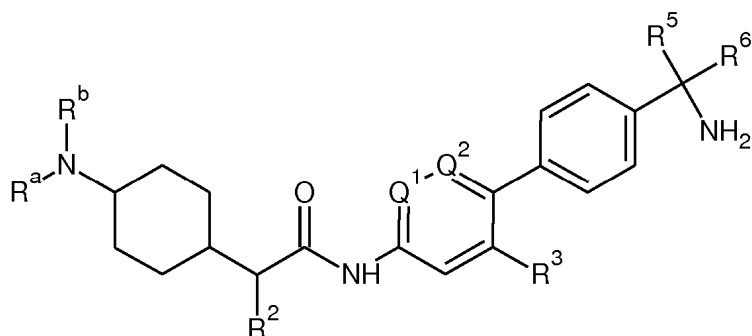
- [0361] 특히, R^3 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다.
- [0362] R^3 는 페닐일 수 있다.
- [0363] R^3 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 티에닐일 수 있다.
- [0364] R^3 는 티에닐일 수 있다.
- [0365] R^3 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 피리딜일 수 있다.
- [0366] R^3 는 피리딜일 수 있다.
- [0367] R^4 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0368] R^4 는 할로, 예를 들어, F를 나타낼 수 있다.
- [0369] R^4 는 $-OR^f$ 를 나타낼 수 있다.
- [0370] R^f 는 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0371] R^f 는 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0372] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0373] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0374] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0375] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.
- [0376] R^5 및/또는 R^6 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0377] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0378] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬, 또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0379] 특히, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, $-OH$, C_{1-6} 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0380] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.
- [0381] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, $-OH$, C_{1-6} 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0382] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.
- [0383] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0384] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 $-OH$, C_{1-6} 알킬, 및/또는 할로에 의해

임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0385] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, C_{1-6} 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

[0386] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

[0387] 상기 기재된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 실시양태는, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Id)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물인 경우이다:



[0388]

[0389] (Id)

[0390] 상기 식에서

[0391] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q^1 및 Q^2 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;

[0392] R^a 및 R^b 는 독립적으로 (a) H, (b) 임의로 치환된 알킬, (c) 임의로 치환된 사이클로알킬, (d) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (e) $-(C=O)R^d$, 또는 (f) $-SO_2R^e$ 를 나타내고, 여기에서 R^d 및 R^e 는 독립적으로 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 알콕시, 또는 (iii) 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내거나; R^a 및 R^b 가, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

[0393] R^2 는 H, 임의로 치환된 알킬, 또는 할로이고;

[0394] R^3 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;

[0395] R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성한다.

[0396] 상기 기재된 화학식 (Id)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.

[0397] 화학식 (Id)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 기일 수 있다.

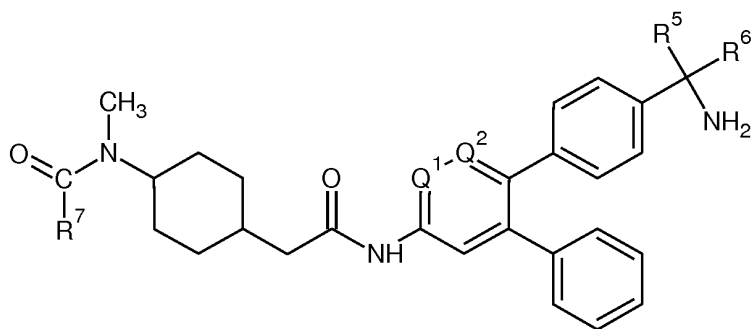
[0398] Q^1 및 Q^2 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q^1 은 질소 원자를 나타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다.

- [0399] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.
- [0400] R^a 및/또는 R^b 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0401] R^a 및/또는 R^b 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0402] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, 또는 알킬에 의해 임의로 치환된, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0403] R^a 및/또는 R^b 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0404] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0405] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환된다.
- [0406] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0407] 예를 들어, R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0408] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로사이클로알킬 환을 나타낼 수 있다.
- [0409] R^a 및/또는 R^b 는 알킬에 의해 임의로 치환된 옥세타닐을 나타낼 수 있다.
- [0410] R^a 및/또는 R^b 는 $-(C=O)R^d$ 를 나타낼 수 있거나, R^a 및/또는 R^b 는 $-SO_2R^e$ 를 나타낼 수 있다.
- [0411] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환, 예를 들어, 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 환은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0412] 특히, R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 옥사졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모폴리닐 중에서 선택되는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 옥소 또는 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0413] R^a 및 R^b 는, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 트리아지닐, 모폴리노닐, 옥사졸리디노닐, 피롤리도닐, 또는 피페리도닐을 형성할 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0414] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 임의로 치환된 알킬, (ii) 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, (v) $-(C=O)R^d$, 또는 (vi) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0415] R^a 및 R^b 중 하나는 H 또는 알킬을 나타낼 수 있는 반면에, R^a 및 R^b 중 다른 하나는 (i) 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬, (ii) 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬, (iii) 알킬에 의해 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 환, (iv) $-(C=O)R^d$, 또는 (v) $-SO_2R^e$ 를 나타낸다.
- [0416] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 사이클로알킬, 할로, 예를 들어, F, 또는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 에 의해 임의로 치환된 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0417] R^d 및/또는 R^e 는 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 를 나타낼

수 있다.

- [0418] R^d 및/또는 R^e 는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-CH_2$ -사이클로프로필을 나타낼 수 있다.
- [0419] R^d 및/또는 R^e 는 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 를 나타낼 수 있다.
- [0420] R^d 및/또는 R^e 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 예를 들어, 알킬에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.
- [0421] 특히, R^d 및/또는 R^e 는 알킬, 예를 들어, 메틸에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 나타낼 수 있다.
- [0422] R^2 는 H일 수 있다.
- [0423] R^2 는 임의로 치환된 알킬일 수 있거나, R^2 는 알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다.
- [0424] R^2 는 할로, 예를 들어, F일 수 있다.
- [0425] R^3 는 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환(예를 들어, 알킬 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환됨)일 수 있다.
- [0426] 특히, R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 페닐일 수 있다.
- [0427] R^3 는 페닐일 수 있다.
- [0428] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 티에닐일 수 있다.
- [0429] R^3 는 티에닐일 수 있다.
- [0430] R^3 는 알킬, 예를 들어, 메틸, 또는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 피리딜일 수 있다.
- [0431] R^3 는 피리딜일 수 있다.
- [0432] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.
- [0433] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0434] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0435] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.
- [0436] R^5 및/또는 R^6 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0437] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.
- [0438] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 환은 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환일 수 있다. 임의의 치환체는 OH, 알킬, 및/또는 할로를 포함한다.
- [0439] 따라서, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 $-OH$, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0440] 특히, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, $-OH$, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.

- [0441] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.
- [0442] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.
- [0443] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.
- [0444] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0445] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.
- [0446] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0447] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.
- [0448] 현재 가장 바람직한 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물이다:



- [0449] .
- [0450] (Ie)
- [0451] 상기 식에서
- [0452] Q¹ 및 Q² 중 하나는 질소 원자를 나타내고 다른 하나는 CH를 나타내거나, Q¹ 및 Q² 양자 모두가 질소 원자를 나타내고;
- [0453] R^5 및 R^6 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬을 나타내거나; R^5 및 R^6 가, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0454] R⁷은 알킬, 알콕시, 또는 사이클로알킬을 나타낸다.
- [0455] 상기 기재된 화학식 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태를 하기 기술한다. 본 발명은 본 명세서에 언급된 치환체의 모든 적절한 조합을 망라하며, 임의의 일 치환체에 대해 대안이 제공되는 경우, 본 발명은 이들 대안의 조합에 의해 형성될 수 있는 모든 목록을 망라한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0456] 화학식 (Ie)의 화합물에서, 달리 언급되지 않는 한, 임의의 또는 모든 알킬 기는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 알콕시 기는 독립적으로 C₁₋₆ 알콕시 기일 수 있고/있거나, 임의의 또는 모든 사이클로알킬 기는 독립적으로 C₃₋₆ 사이클로알킬 기일 수 있다.
- [0457] Q¹ 및 Q² 중 하나는 질소 원자를 나타내는 반면에 다른 하나는 CH를 나타낼 수 있으며, 즉, Q¹은 질소 원자를 나

타내고 Q^2 는 CH를 나타내거나, Q^1 은 CH를 나타내고 Q^2 는 질소 원자를 나타낸다.

[0458] 대안적으로, Q^1 및 Q^2 는 양자 모두 질소 원자를 나타낼 수 있다.

[0459] R^5 및/또는 R^6 는 H를 나타낼 수 있다.

[0460] R^5 및/또는 R^6 는 할로, 예를 들어, F에 의해 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.

[0461] R^5 및/또는 R^6 는 F에 의해 임의로 치환된 메틸을 나타낼 수 있다.

[0462] R^5 및/또는 R^6 는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있다.

[0463] R^5 및/또는 R^6 는 알킬, 예를 들어, 메틸을 나타낼 수 있다.

[0464] R^5 및 R^6 는 메틸을 나타낼 수 있다.

[0465] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 환은 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환일 수 있다. 임의의 치환체는 OH, 알킬, 및/또는 할로를 포함한다.

[0466] 따라서, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0467] 특히, R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.

[0468] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필 환을 형성할 수 있다.

[0469] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 F에 의해 임의로 치환된 사이클로부틸 환을 형성할 수 있다.

[0470] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 2,2-디플로로-사이클로부틸 또는 2-메틸-2-하이드록시-사이클로부틸을 형성할 수 있다.

[0471] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0472] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 산소 헤테로원자를 함유하고 -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 3-원 또는 4-원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다.

[0473] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, -OH, 알킬, 및/또는 할로에 의해 임의로 치환된 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

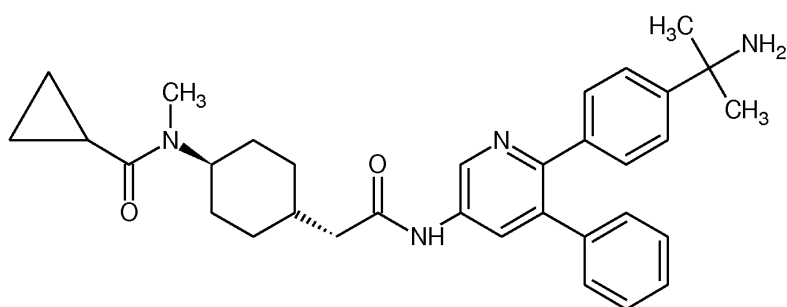
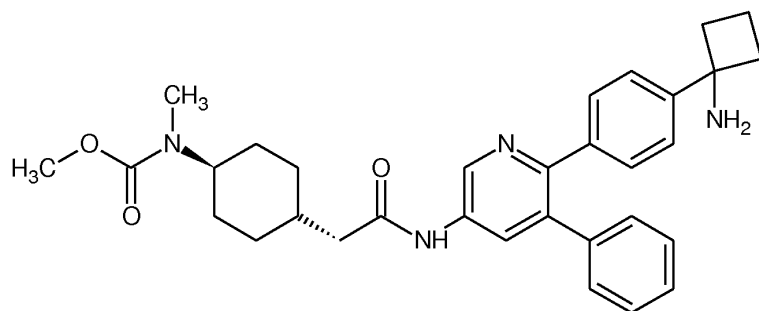
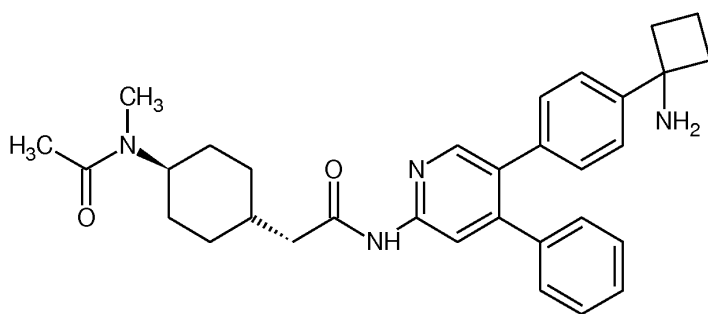
[0474] R^5 및 R^6 는, 그들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥세타닐 환을 형성할 수 있다.

[0475] R^7 은 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸을 나타낼 수 있다.

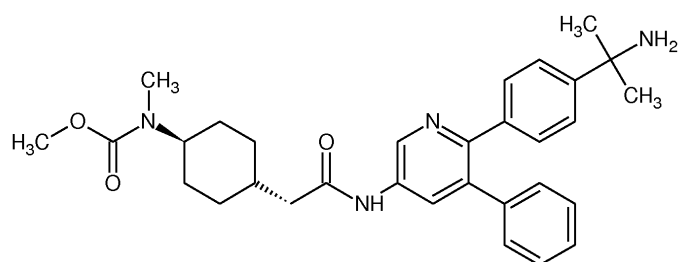
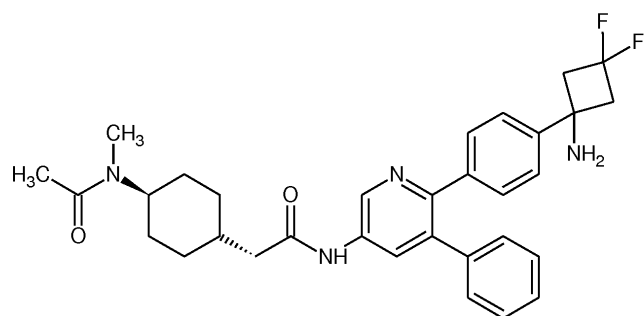
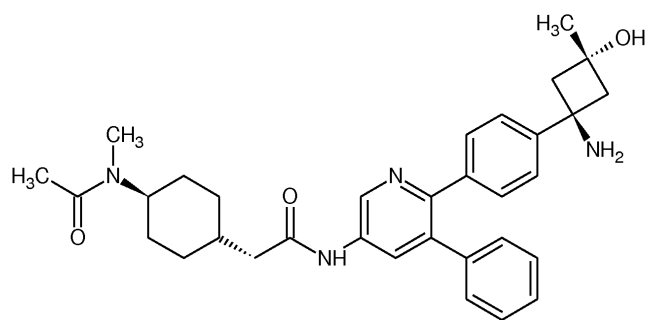
[0476] R^7 은 알콕시, 예를 들어, $-OCH_3$ 를 나타낼 수 있다.

[0477] R^7 은 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타낼 수 있다.

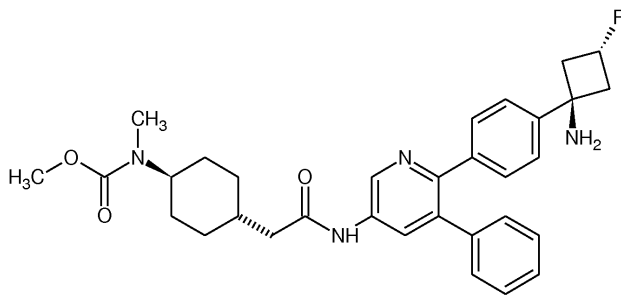
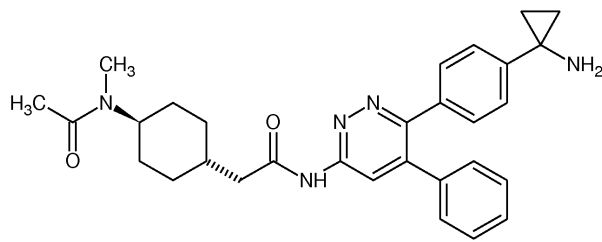
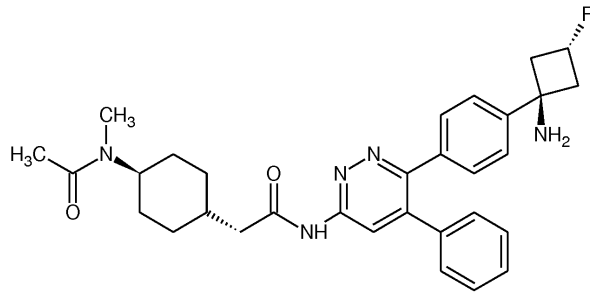
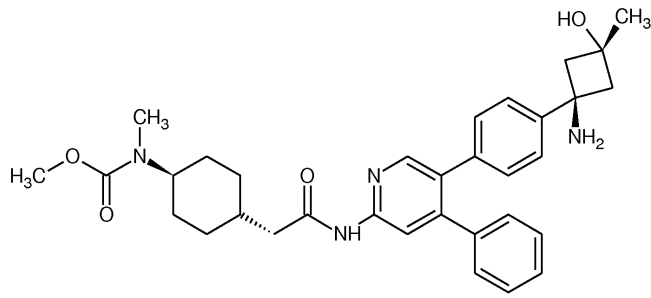
[0478] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 및 상응하는 N-산화물, 및 그의 전구약물; 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예를 들어, 수화물) 및 그의 N-산화물 및 전구약물이다:



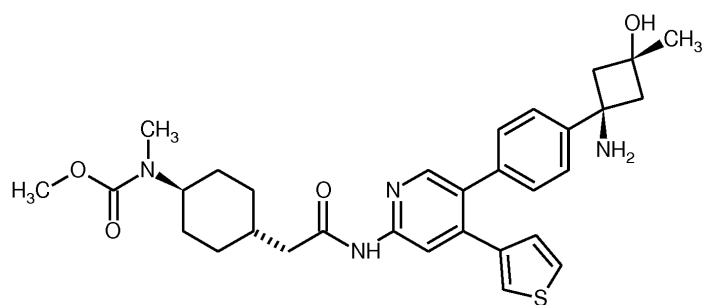
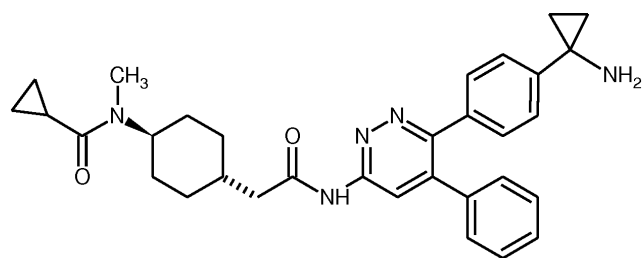
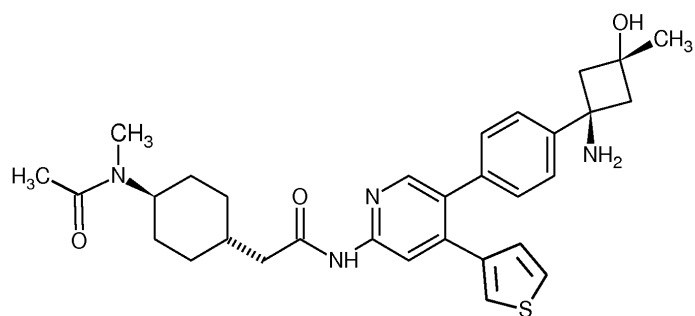
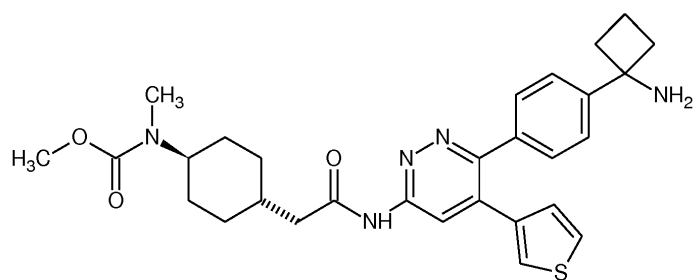
[0479]



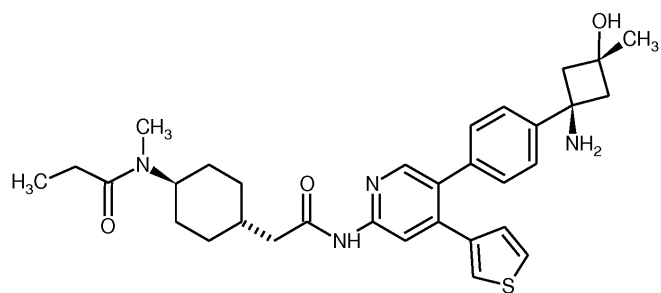
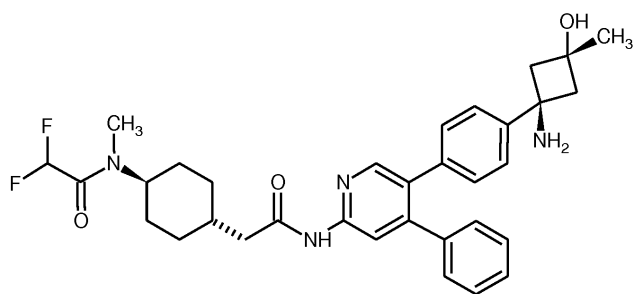
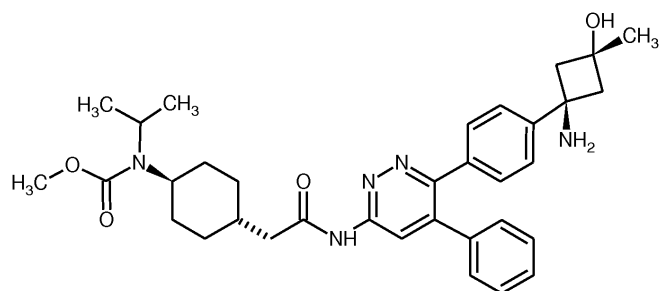
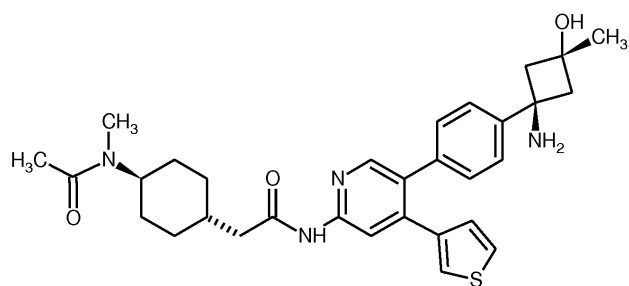
[0480]



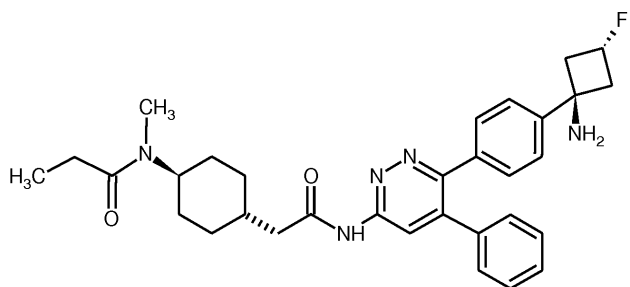
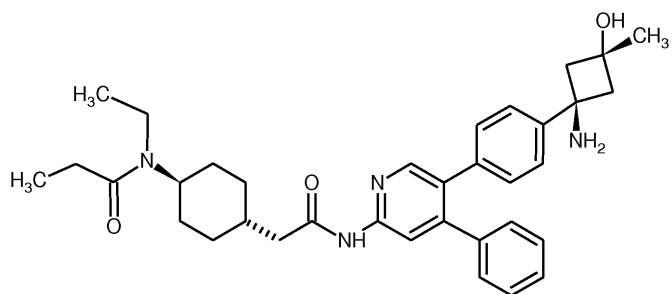
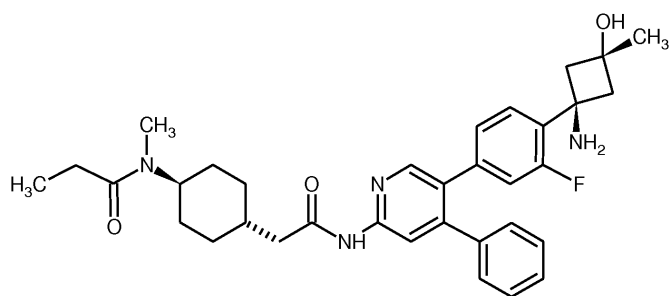
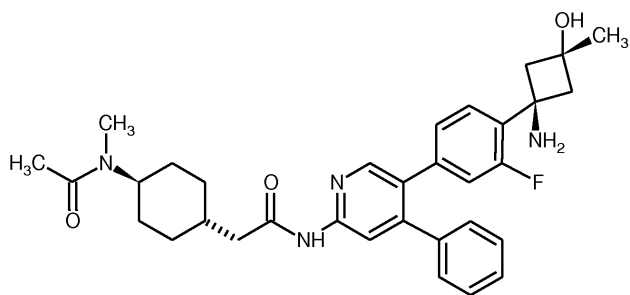
[0481]



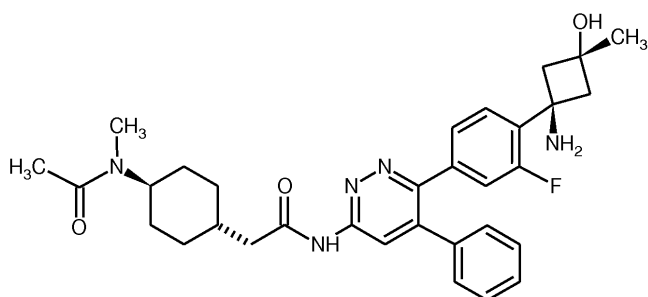
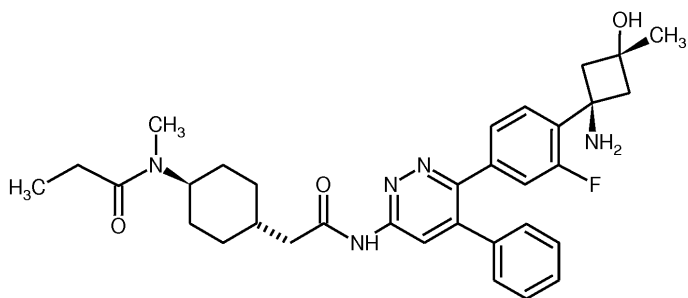
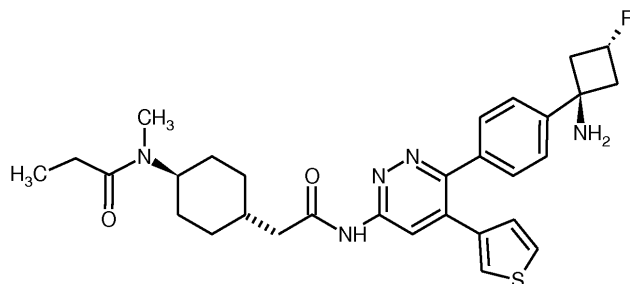
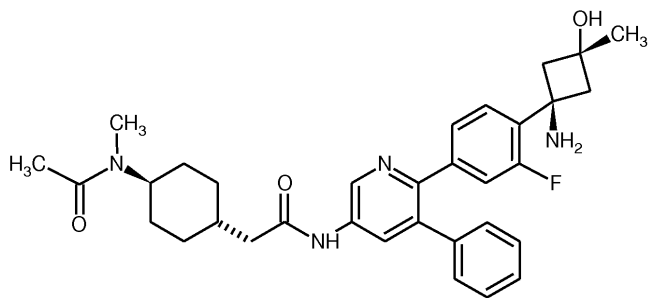
[0482]



[0483]



[0484]



[0485]

[0486]

본 발명의 화합물은 하기 그룹 중에서 선택될 수 있다:

[0487]

N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

[0488]

2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;

[0489]

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

[0490]

N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;

[0491]

N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

[0492]

N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로

헥실)아세트아미드;

- [0493] N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0494] N-(6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0495] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0496] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0497] N-(6-(4-((S)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0498] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0499] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0500] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0501] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0502] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0503] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0504] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0505] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0506] N-(트랜스-4-(2-((2-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[3,3'-비피리딘]-5-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;
- [0507] N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트아미드;
- [0508] N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드;
- [0509] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0510] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0511] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0512] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [0513] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0514] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아

세트아미드;

- [0515] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0516] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0517] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0518] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0519] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0520] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0521] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0522] N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4,4-디메톡시사이클로헥실)아세트아미드;
- [0523] N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0524] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;
- [0525] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0526] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설폰)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드;
- [0527] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)프로판아미드;
- [0528] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0529] N-(6'-(2-아미노프로판-2-일)-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-5-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0530] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0531] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0532] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0533] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;
- [0534] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0535] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥

실)아세트아미드;

- [0536] (S)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드;
- [0537] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;
- [0538] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0539] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0540] 메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0541] 트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;
- [0542] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0543] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0544] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0545] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0546] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0547] N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0548] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0549] N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0550] N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0551] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0552] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0553] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0554] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0555] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;

- [0556] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0557] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0558] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0559] N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0560] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0561] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0562] N-(5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0563] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0564] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0565] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0566] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0567] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0568] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0569] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0570] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0571] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;
- [0572] 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0573] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0574] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0575] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0576] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

- [0577] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0578] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0579] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0580] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0581] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0582] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0583] 에틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0584] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0585] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;
- [0586] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0587] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;
- [0588] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0589] 메틸
(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트;
- [0590] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드;
- [0591] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필사이클로프로판카복사미드;
- [0592] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0593] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-메톡시-N-메틸아세트아미드;
- [0594] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0595] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;
- [0596] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;

- [0597] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0598] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0599] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;
- [0600] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸사이클로프로판카복사미드;
- [0601] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;
- [0602] 메틸
(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트;
- [0603] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0604] 메틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트;
- [0605] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-에틸프로피온아미드;
- [0606] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0607] 메틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;
- [0608] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드;
- [0609] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0610] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0611] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0612] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0613] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0614] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0615] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트.
- [0616] 본 발명의 기타 화합물은 하기 그룹의 화합물들이다:

- [0617] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0618] N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;
- [0619] N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0620] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0621] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [0622] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;
- [0623] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;
- [0624] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0625] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0626] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;
- [0627] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드;
- [0628] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-((S)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0629] N-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0630] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0631] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;
- [0632] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0633] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0634] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드;
- [0635] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0636] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [0637] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-1-메틸사이클로프로판-1-카복사미드;
- [0638] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)이소부티르아미드;

- [0639] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0640] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0641] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0642] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0643] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0644] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0645] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0646] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N,3,3-트리메틸부탄아미드;
- [0647] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N,1-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드;
- [0648] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-사이클로프로필-N-메틸아세트아미드;
- [0649] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸부티르아미드;
- [0650] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [0651] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [0652] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로부탄카복사미드;
- [0653] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3-디메틸부탄아미드;
- [0654] 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드;
- [0655] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [0656] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [0657] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)부티르아미드;
- [0658] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [0659] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;

- [0660] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0661] 메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0662] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0663] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0664] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0665] N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0666] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0667] N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0668] N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0669] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0670] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0671] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0672] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0673] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0674] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0675] N-(5-(4-((1r,3r)-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0676] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0677] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0678] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0679] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0680] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클

로핵실)아세트아미드;

- [0681] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로핵실)아세트아미드;
- [0682] 메틸
(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0683] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0684] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0685] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0686] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0687] N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로핵실)아세트아미드;
- [0688] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0689] 에틸
(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0690] 이소프로필 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0691] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0692] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;
- [0693] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0694] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0695] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸이소부티르아미드;
- [0696] 에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)(메틸)카바메이트;
- [0697] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0698] N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로핵실)아세트아미드;
- [0699] N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로핵실)아세트아미드;
- [0700] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로핵실)-

N-메틸프로피온아미드;

- [0701] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;
- [0702] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [0703] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;
- [0704] 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0705] N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0706] 에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0707] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0708] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드;
- [0709] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;
- [0710] 에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0711] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0712] N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0713] N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0714] N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [0715] 에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0716] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [0717] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0718] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0719] N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드;
- [0720] 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

- [0721] 메틸
(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트;
- [0722] 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트;
- [0723] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드;
- [0724] N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필사이클로프로판카복사미드.
- [0725] Akt3는 활성 및 비활성 형태 양자 모두로 존재하며, 그것이 EMT에, 따라서 암 전이에 연루됨을 시사하는 것은 그의 활성 형태이다. 본 발명의 화합물은 Akt3의 강력하고 특이적인 저해제인 것으로 생각되며, 본 화합물들은 본 명세서에서 Akt3 저해제라고 지칭된다. 그러나, 이것이 본 출원인의 현재 믿음을 나타내지만, 본 화합물들이 일부 기타 이유로 유익한 효과를 발휘할 가능성을 배제할 수 없다는 것이 이해되어야 한다. 이론에 구애되고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 Akt3의 작용 기전을 직접 차단함으로써가 아니라, 그의 비활성 형태를 안정화시킴으로써 Akt3를 저해하는 것으로 생각된다. Akt3 단백질의 비활성 형태 내의 알로스테릭 결합 부위(allosteric binding site)에 결합함으로써, 단백질의 PH-인 입체배좌(PH-in conformation)가 안정화되고, 결국 ATP 결합 부위에 대한 접근을 차단함으로써 Akt3 단백질의 작용을 저해한다. 이는 Akt3-매개 EMT를 감소시키거나 방지하는 데에 도움이 된다.
- [0726] Akt3-특이적 저해제의 사용은 공지의 범-Akt 저해제에 비해 다수의 이점을 나타낸다. 기존의 범-Akt 저해제는 Akt3에 대해 상대적으로 낮은 효능을 나타내므로, 이 동형을 거의 저해하지 않는다. 개시된 Akt3 저해제는 또한 공지의 범-Akt 저해제보다 더 낮은 독성을 나타내는 것으로 생각되며; Akt1은 가장 광범위하게 발현되는 동형이고, 주산기 사망률 및 일반 성장에 관련되어, 가장 심각한 녹아웃 표현형을 나타내며, Akt2의 저해는 글루코스 항상성 결합에 연관되어 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 Akt3에 대한 특이성은 이러한 바람직하지 않은 효과를 감소시키거나 제거하며, Akt1 및 Akt2 양자 모두가 저해될 경우에 나타나는 Akt 신호전달의 피드백 증폭을 촉발하는 것 또한 피할 수 있다.
- [0727] 본 발명의 화합물은 암의 치료에 사용될 수 있다. 본 화합물은, 그의 발현이 요법에 대한 내성과 종종 연계되는 Akt3를 저해하는 것으로 생각되며, 따라서 본 발명의 화합물은 관용적인 암 요법에 대해 내성인 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0728] 따라서, 암의 치료에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 마찬가지로, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.
- [0729] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 암은 백혈병, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수아구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성, 적혈구성 백혈병(erythroleukaemia leukaemia), 및 골수형성이상 증후군, 만성 백혈병, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병; 진성 적혈구증가증; 림프종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 호지킨병, 비-호지킨병; 다발성 골수종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 무증상 다발성 골수종(smouldering multiple myeloma), 비분비형 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립성 형질세포종, 및 골수의 형질세포종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 의미 불명의 단클론성 감마글로불린혈증; 양성 단클론성 감마글로불린혈증; 중쇄병; 골 및 결합 조직 육종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 골육종(bone sarcoma), 뼈육종(osteosarcoma), 연골육종, 유방 육종, 악성 거대세포종양, 골 섬유육종, 척삭종, 골막육종, 연부조직 육종, 맥관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이 암, 신경초종, 횡문근육종, 활막육종; 뇌종양, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 신경교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 상의세포종, 핍지신경교종, 비교세포 종양(nonglial tumour), 청신경종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종, 원발성 뇌 림프종; 유방암, 예를 들어(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질성 유방암, 점액성 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 원발성 암, 파제트병, 및 염증성 유방암; 부신암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 갈색세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 유두상 또는 여포성 갑상선암, 수질성 갑상선암 및 미분화 갑상선암; 췌장암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 인슐린종, 가스트린종, 글루카

곤종, VIP종, 소마토스타틴-분비 종양, 및 암양종, 또는 도세포 종양; 뇌하수체암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 쿠싱병, 프로락틴-분비 종양, 말단비대증, 및 요붕증(diabetes insipidus); 안암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 안구 흑색종, 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체 흑색종, 및 망막모세포종; 질암, 예컨대 편평세포 암종, 선암종, 및 흑색종; 외음부암, 예컨대 편평세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저세포 암종, 육종, 및 파제트병; 자궁경부암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포 암종, 및 선암종; 자궁암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 자궁내막 암종 및 자궁 육종; 난소암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식세포 종양, 및 간질 종양; 식도암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포 암, 선암종, 선양낭성 암종, 점액표피양 암종, 선편평세포 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 우체상 암종, 및 켈리세포(소세포) 암종; 위암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 돌출형(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 광범위 확산, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종, 및 암육종; 결장암; 직장암; 간암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 간세포 암종 및 간모세포종, 담낭암, 예컨대 선암종; 담관암종, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 유두상, 결절성, 및 미만성; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암, 편평세포 암종(표피양 암종), 선암종, 대세포 암종, 및 소세포 폐암; 고환암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 종자 종양(germinal tumour), 정상피종, 미분화, 고유(classic)(전형적(typical)), 정모세포성, 비정상피종, 배아성 암종, 기형 암종, 융모막 암종(난황낭 종양), 전립선암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 평활근육종, 및 횡문근육종; 생식기암, 예컨대 음경암; 구강암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포 암종; 기저세포암(basal cancer); 침샘암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 선암종, 점액표피양 암종, 및 선양낭성 암종; 인두암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 편평세포암, 및 우체상; 피부암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 기저세포 암종, 편평세포 암종, 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종; 신장암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 신세포암, 투명세포 신세포 암종, 선암종, 부신종, 섬유육종, 이행세포암(신우 및/또는 요관); 율름 종양; 방광암, 예컨대(그러나 이로 제한되지 않음) 이행세포 암종, 편평세포암, 선암종, 암육종 중 하나 이상일 수 있다. 부가적으로, 암은 점액육종, 뼈 육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 위장관 간질 종양, 두경부암, 결장직장암, 및 골수이형성 증후군을 포함한다.

[0730] 본 발명의 화합물이 그의 치료에 효과적일 수 있는 특정 암은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 및 암종을 포함한다. 더욱 특히, 암은 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 $Her2^{+}$ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종(hepatocellular carcinoma) 중에서 선택된다.

[0731] 따라서, 본 발명의 다른 측면에는, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 마찬가지로, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는 암의 치료를 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0732] 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 $Her2^{+}$ 유방암, 시스플라틴 내성 난소암, 또는 간세포 암종 중에서 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또한 제공된다. 마찬가지로, 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 $Her2^{+}$ 유방암, 시스플라틴 내성 난소암, 또는 간세포 암종 중에서 선택되는 암의 치료를 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0733] 암은 전이성일 수 있다. 전이 암의 치료는 원발 종양이 어디에 위치하는지에 의존한다. 예를 들어, 유방암이 폐로 확산될 경우, 그것은 여전히 유방암이며, 그것이 지금 폐에 있다는 사실에 의해서가 아니라 유방 내의 전이 암 원점에 의해 치료가 결정된다. 약 5%의 경우, 전이 암은 발견되지만 원발 종양은 동정할 수 없다. 이들 전이 암의 치료는 그들의 원점보다는 그들의 위치에 의해 좌우된다. 전이 암은 원점 종양의 조직(알려진 경우)에 의해 명명된다. 예를 들어, 뇌로 확산된 유방암은 뇌로 전이된 유방암이라고 부른다. Akt3 활성을 사용하여 치료 선택을 안내하는 것을 보조할 수 있으며, 예를 들어, 원발 종양에서 Akt3 발현이 상향조절되는 것으로 나타난다면, 이를 사용하여 증가된 전이 확률을 추론할 수 있다. 이 정보는 치료 선택, 즉, 더 공격적인 항암 수술, 화학요법, 또는 방사선요법 치료, 예컨대 근치적 유방절제술에 대한 안내로서 사용될 수 있다.

[0734] 본 발명의 화합물은 암의 치료에 단독으로 사용될 수 있으나, 더욱 통상적으로는 공지의 암 치료와 조합하여 사용될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 화학요법제와 조합하거나 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체(immune checkpoint modulating antibody)와 조합하여 사용할 수 있다.

[0735] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 화학요법제 또는 약제들은 당업계에 공지된 임의의 적합한 화학요법제일 수 있다. 특히, 적합한 화학요법제는 하기 부류 중에서 선택되는 것들을 포함하나, 이로 제한되지 않는다:

- [0736] 알킬화제
- [0737] 알킬화제는 DNA에 손상을 유발함으로써 암세포가 분열하는 것을 방지하는 작용을 하며, 세포 주기의 모든 단계에서 작동한다. 알킬화제는 하기의 것들을 포함한다:
- [0738] * 질소 머스터드, 예를 들어 메클로레타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 에스트라무스틴, 및 우라무스틴.
- [0739] * 니트로소우레아, 예를 들어 스트렙토조신, 카르무스틴, 및 로무스틴.
- [0740] * 알킬 설포네이트, 예를 들어 부설판.
- [0741] * 트리아진, 예를 들어 다카르바진, 테모졸라미드, 및 프로카르바진.
- [0742] * 에틸렌이민, 예를 들어 티오테파 및 알트레타민.
- [0743] * 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 피코플라틴 온나플라틴, 테트라플라틴, 스피로플라틴, 이프로플라틴, 클로로(디에틸렌디아미노)-백금(II) 클로라이드, 디클로로(에틸렌디아미노)-백금(II), 디아미노(2-에틸말로네이트)백금(II), (1,2-디아미노사이클로헥산)말로네이트백금(II), (4-카복시프탈로)-(1,2-디아미노사이클로헥산)백금(II), (1,2-디아미노사이클로헥산)-(이소시트레이토)백금(II), 및 (1,2-디아미노사이클로헥산)-시스-(피루베이트)백금(II).
- [0744] 항대사물질
- [0745] 항대사물질은 S 단계 중에 DNA 및 RNA 성장을 방해하여 세포에 손상을 준다.
- [0746] 항대사물질은 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 프록스우리딘, 플루다라빈, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 펜토스타틴, 티오구아닌, 칼티트렉시드, 트리메트렉세이트, 아자시티딘, 카페시타빈, 에다트렉세이트, 트록사시타빈, 및 클로로데옥시아데노신을 포함한다.
- [0747] 항-종양 항생제
- [0748] 항-종양 항생제는 DNA 복제에 관련된 효소를 방해하는 안트라사이클린을 포함한다. 안트라사이클린은 도노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 및 발루비신을 포함한다.
- [0749] 기타 항-종양 항생제는 악티노마이신-D, 블레오마이신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신, 미톡산트란, 및 파르피로마이신을 포함한다.
- [0750] 토포이소머라아제 저해제
- [0751] 토포이소머라아제 저해제는 DNA 복제에 관련된 토포이소머라아제 효소를 방해한다. 토포이소머라아제 저해제는 하기의 것들을 포함한다:
- [0752] * 토포이소머라아제 I 저해제, 예를 들어 토포테칸 및 이리노테칸.
- [0753] * 토포이소머라아제 II 저해제, 예를 들어 에토포시드, 테니포시드, 미톡산트론, 악티노마이신, 포도필로톡신, 암사크린, 및 로속산트론.
- [0754] 유사분열 저해제
- [0755] 유사분열 저해제는 유사분열을 방지하거나 효소가 세포 분열에 필요한 단백질을 만드는 것을 저해한다. 유사분열 저해제는 하기의 것들을 포함한다:
- [0756] * 탁산, 예를 들어 파클리타겔 및 도세탁셀.
- [0757] * 에포틸론, 예를 들어 익사베필론.
- [0758] * 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈베시르, 및 빈데신.
- [0759] * 에스트라무스틴.
- [0760] 코르티코스테로이드
- [0761] 코르티코스테로이드는 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 및 텍사메타손을 포함한다.

- [0762] 표적화 요법
- [0763] 표적화 요법은 더욱 특이적으로 암세포를 공격하도록 설계된다. 그들은 하기의 것들을 포함한다:
- [0764] * 유전자 요법제
- [0765] * 안티센스 요법제
- [0766] * 티로신 키나아제 저해제, 예를 들어 엘로티닙 하이드로클로라이드, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트, 및 세막시닙.
- [0767] * Raf 저해제, 예를 들어 소라페닙.
- [0768] * 유전자 발현 조절제, 예를 들어, 아다팔렌, 벡사로텐, 트랜스-레티노산, 9-시스-레티노산, 및 N-(4-하이드록시페니)레틴아미드.
- [0769] * Ax1 저해제, 예를 들어 1-(6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다진-3-일)-N3-((7-(S)-피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3,5-디아민(BGB324/R428), CH5451098(로슈(Roche)), 및 제PCT/US07/089177호, 제PCT/US2010/021275호, 및 PCT/EP2011/004451호에 기재된 Ax1 저해제, 특히 AXL 저해제 BGB324/R428.
- [0770] * PKB 경로 저해제, 예를 들어 페리포신, 엔자스타우린 하이드로클로라이드, 및 트리시리빈.
- [0771] * P13K 저해제, 예컨대 세마포어 및 SF1126.
- [0772] * MTOR 저해제, 예컨대 라파마이신 및 유사체.
- [0773] * CDK 저해제, 예를 들어 셀리시클립, 알보시딕, 및 7-하이드록시스타우로스포린.
- [0774] * COX-2 저해제, 예를 들어 셀레코빅스.
- [0775] * HDAC 저해제, 예를 들어 트리코스타틴 A, 수베로일아닐리드 하이드록삼산, 및 클라마이도신.
- [0776] * DNA 메틸라아제 저해제, 예를 들어 테모졸로미드.
- [0777] 분화 유도제
- [0778] 분화 유도제는 암세포에 작용하여 그들이 정상 세포로 성숙하게 한다. 분화 유도제는 레티노이드, 트레티노인, 벡사로텐, 및 삼산화비스를 포함한다.
- [0779] 호르몬 요법
- [0780] 호르몬 요법은 여성 또는 남성 호르몬의 작용 또는 생성을 변화시켜 암이 성장하기 위해 필요로 하는 호르몬을 사용하는 것을 방지하거나 신체가 그 호르몬을 만드는 것을 방지하기 위해 사용된다. 호르몬 요법은 하기의 것들을 포함한다:
- [0781] * 항-에스트로겐제, 예를 들어 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 및 랄록시펜.
- [0782] * 아로마타아제 저해제, 예를 들어 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 아미노글루테티미드, 및 포르메스탄.
- [0783] * 프로게스테론, 예를 들어 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트.
- [0784] * 에스트로겐, 예를 들어 디에틸stil베스트롤.
- [0785] * 항-안드로겐제, 예를 들어 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 및 사이프로테론.
- [0786] * 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 유사체, 예를 들어 류프롤리드, 고세렐린, 아바렐릭스, 부세렐린, 나파렐린 아세테이트, 히스트렐린, 데스크레렐린, 및 트리프트렐린.
- [0787] * 갑상선 호르몬, 예를 들어 레보티록신 및 리오티로닌.
- [0788] * 안드로겐, 예를 들어 플루옥시메스테론 및 테스토락톤.
- [0789] 면역 요법
- [0790] 면역 요법 약물은 암세포를 인식하고 공격하도록 신체의 천연 면역 시스템을 자극한다. 면역 요법 약물은 하기의 것들을 포함한다:

- [0791] * 단클론 항체 요법, 예를 들어 리툭시맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 이브리투모맙, 티옥세탄, 및 트라스투수맙.
- [0792] * 비-특이적 면역 요법 및 보조제, 예를 들어 BCG, 인터류킨-2 및 인터페론- α 2a, 인터페론- α 2b, 알테스류킨, 데니류킨 디피티독스, 및 오프렐베킨.
- [0793] * 면역조절 약물, 예를 들어 탈리도미드 및 레날리도미드.
- [0794] * 암 백신, 예를 들어 프로벤지(Provence)[®].
- [0795] * 면역 독소, 예를 들어 겐투주맙 오조가미신.
- [0796] * 방사면역접합체, 예를 들어 I-토시투모맙.
- [0797] 기타
- [0798] 상기 부류에 속하지 않는 기타 화학요법제는 L-아스파라기나아제, PEG L-아스파라기나아제, 알트레타민, 질산갈륨, 레바미솔, 미토탄, 하이드록시우레아, 옥트레오티드, 프로카르바진, 및 수라빈을 포함한다.
- [0799] 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 기타 항암 요법은 보호제 또는 보조제, 예를 들어 하기의 것들을 포함한다:
- [0800] * 세포보호제, 예를 들어 아미포스틴 및 텍스라죽산.
- [0801] * 포스포네이트, 예를 들어 파미드로네이트 및 졸레드론산.
- [0802] * 자극 인자, 예를 들어 에포에틴, 다르베오페틴, 필그라스티, PEG-필그라스티, 및 사르그라마스틴.
- [0803]
- [0804] 다수의 조합 화학요법 체제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있다. 이들은 카보플라틴/파클리탁셀, 카페시타빈/도세탁셀, 플루오라우라실/레바미솔, 플루오라우라실/류코보린, 메토티렉세이트/류코보린, 및 트라스투주맙/파클리탁셀의 조합(단독으로, 또는 카보플라틴과 추가로 조합하여) 등을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.
- [0805] 따라서, 치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 마찬가지로, 치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0806] 치료가 알킬화제, 항대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 저해제, 유사분열 저해제, 코르티코스테로이드, 표적화 요법, 분화 유도제, 호르몬 요법, 면역 요법 약물, 전술한 부류에 속하지 않는 기타 화학요법제, 및/또는 보호제 또는 보조제 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.
- [0807] 치료가 질소 머스터드, 니트로소우레아, 알킬 설포네이트, 트리아진, 에틸렌이민, 백금 화합물, 항대사물질, 안트라사이클린, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 I 저해제, 토포이소머라아제 II 저해제, 탁산, 에포틸론, 빈카 알칼로이드, 에스트라무스틴, 코르티코스테로이드, 유전자 요법제, 안티센스 요법제, 티로신 키나아제 저해제, Raf 저해제, 유전자 발현 조절제, Ax1 저해제, PKB 경로 저해제, P13K 저해제, MTOR 저해제, CDK 저해제, COX-2 저해제, HDAC 저해제, DNA 메틸라아제 저해제, 분화 유도제, 항-에스트로겐제, 아로마타아제 저해제, 프로게스테론, 에스트로겐, 항-안드로겐제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 유사체, 갑상선 호르몬, 안드로겐, 단클론 항체 요법, 비-특이적 면역 요법 및 보조제, 면역조절 약물, 암 백신, 면역 독소, 방사면역접합체, L-아스파라기나아제, PEG L-아스파라기나아제, 알트레타민, 질산갈륨, 레바미솔, 미토탄, 하이드록시우레아, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라빈, 세포보호제, 포스포네이트, 및/또는 자극 인자 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.
- [0808] 치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 그리고 암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.

- [0809] 치료가 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하는 경우에, 그리고 암이 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 Her2⁺ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종 중에서 선택되는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.
- [0810] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 화학요법제 전에, 하나 이상의 화학요법제와 동시에, 또는 하나 이상의 화학요법제 후에 투여될 수 있다.
- [0811] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 면역 체크포인트 조절 항체는 당업계에 공지된 임의의 적합한 면역 체크포인트 조절 항체일 수 있다. 특히, 적합한 면역 체크포인트 조절 항체는 하기의 것들을 포함한다:
- [0812] CTLA-4 표적화 항체, 예를 들어 이필리무맙 및 트레멜리무맙.
- [0813] PD-1 표적화 항체, 예를 들어 캄브롤리주맙, 미볼루맙, 및 AMP-514/MEDI0680.
- [0814] BD-L1 표적화 항체, 예를 들어 MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, 및 BMS-936559.
- [0815] 4-1BB 표적화 항체, 예를 들어 우렐루맙 및 PF-05082566.
- [0816] OX-40 표적화 항체, 예를 들어 MEDI6469, MEDI6383(rOX40L), 및 MOXR0916.
- [0817] GITR 표적화 항체, 예를 들어 TRX518.
- [0818] CD27 표적화 항체, 예를 들어 CDX-1127.
- [0819] CD40 표적화 항체, 예를 들어 CP-870,893.
- [0820] LAG3 표적화 항체, 예를 들어 BMS-986016.
- [0821] 면역 시스템에서 저해 경로인 면역 체크포인트는 종양에 의해 징용되어 면역 내성을 유도할 수 있다. 따라서, T-세포 자극 및 저해 수용체 및 수지상 세포 자극 수용체를 포함하는 면역 체크포인트를 차단하거나 조절함으로써 암의 면역 내성을 감소시키거나 역전시키기 위한 항체의 사용은 암 연구에 있어서 중요한 방안이다.
- [0822] 면역 체크포인트 조절 항체의 사용을 통해 조절할 수 있는 T-세포 자극 수용체는 CD28, ICOS, 4-1BB, OX40, GITR, CD27, TWEAKR, HVEM, 및 TIM-1을 포함한다. 면역 체크포인트 조절 항체의 사용을 통해 조절할 수 있는 T-세포 저해 수용체는 PD-L1, CTLA-4, PD-1, BTLA, TIM-3, VISTA, LAG-3, 및 TIGIT를 포함한다. 면역 체크포인트 조절 항체의 사용을 통해 조절할 수 있는 수지상 세포 자극 수용체는 CD40 및 4-1BB를 포함한다.
- [0823] 본 발명의 화합물과 함께 면역 체크포인트 조절 항체의 조합이 사용되는 경우, 사용되는 모든 항체가 저해 수용체를 표적화할 수 있거나, 사용되는 모든 항체가 자극 수용체를 표적화할 수 있거나, 저해 수용체 및 자극 수용체 표적화 항체의 조합을 사용할 수 있다.
- [0824] 따라서, 치료가 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 마찬가지로, 치료가 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0825] 치료가 이필리무맙, 트레멜리무맙, 캄브롤리주맙, 미볼루맙, AMP-514/MEDI0680, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, 우렐루맙, PF-05082566, MEDI6469, MEDI6383(rOX40L), MOXR0916, TRX518, CDX-1127, CP-870,893, 및 BMS-986016 중에서 선택되는 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체를 추가로 포함하는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.
- [0826] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체 전에, 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체와 동시에, 또는 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체 후에 투여될 수 있다.
- [0827] 치료가 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체를 추가로 포함하는 경우에, 그리고 암이 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종 중에서 선택되는 경우에, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 이러한 화합물의 용도 또한 제공된다.
- [0828] 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.

- [0829] 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0830] 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 $Her2^{+}$ 유방암, 시스플라틴 내성 난소암, 또는 간세포 암종을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0831] 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0832] 알킬화제, 항대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 저해제, 유사분열 저해제, 코르티코스테로이드, 표적화 요법, 분화 유도제, 호르몬 요법, 면역 요법 약물, 전술한 부류에 속하지 않는 기타 화학요법제, 및/또는 보조제 또는 보조제 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0833] 질소 머스터드, 니트로소우레아, 알킬 설포네이트, 트리아진, 에틸렌이민, 백금 화합물, 항대사물질, 안트라사이클린, 항-종양 항생제, 토포이소머라아제 I 저해제, 토포이소머라아제 II 저해제, 탁산, 에포틸론, 빈카 알칼로이드, 에스트라무스틴, 코르티코스테로이드, 유전자 억제제, 안티센스 요법제, 티로신 키나아제 저해제, Raf 저해제, 유전자 발현 조절제, Ax1 저해제, PKB 경로 저해제, P13K 저해제, MTOR 저해제, CDK 저해제, COX-2 저해제, HDAC 저해제, DNA 메틸라아제 저해제, 분화 유도제, 항-에스트로겐제, 아로마타아제 저해제, 프로세스틴, 에스트로겐, 항-안드로겐제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 유사체, 갑상선 호르몬, 안드로겐, 단클론 항체 요법, 비-특이적 면역 요법 및 보조제, 면역조절 약물, 암 백신, 면역 독소, 방사면역접합체, L-아스파라기나아제, PEG L-아스파라기나아제, 알트레타민, 질산갈륨, 레바미솔, 미토탄, 하이드록시우레아, 옥트레오티드, 프로카르바진, 수라빈, 세포보호제, 포스포네이트, 및/또는 자극 인자 중에서 선택되는 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0834] 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 또는 암종을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0835] 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 편평세포 폐암, 내성 흑색종, 내분비 요법-내성 $Her2^{+}$ 유방암, 시스플라틴-내성 난소암, 또는 간세포 암종을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0836] 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0837] 이필리무맙, 트레멜리무맙, 켈브롤리주맙, 미볼루맙, AMP-514/MEDI0680, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, 우렐루맙, PF-05082566, MEDI6469, MEDI6383(roX40L), MOXR0916, TRX518, CDX-1127, CP-870,893, 및 BMS-986016 중에서 선택되는 하나 이상의 면역 체크포인트 조절 항체와 조합하여 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 가진 대상을 치료하는 방법 또한 제공된다.
- [0838] 더욱 일반적으로, 본 발명의 화합물은 포유류에서 Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 따라서 본 발명은, 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이에 민감한 대상을 치료하는 방법 또한 제공한다. 추가로, Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 및 Akt3 활성화, 유전자 증폭 또는 과발현과 연계된 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0839] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 기타 질환은 갈색세포종; 염증성 병태, 예를 들어, 류머티스성 관절염; 자궁내막증; 혈관 질환/손상, 예를 들어, 재발협착증, 죽상동맥경화증, 및 혈전증; 건선; 황반 변성으로 인한 시력 장애; 당뇨병성 망막증; 미숙아 망막증; 신장 질환, 예를 들어, 사구체신염, 당뇨병성 신장증, 및 신장 이식 거부; 폐기관 장애, 예를 들어, COPD; 골다공증; 골관절염; 바이러스 감염; 섬유성 질환; 백내장; 유아 타우병증, 예를 들어, 편측거대뇌증; 결절성 경화증 콤플렉스; 국소 피질 이형성증 2; 신경절교종을 포함한다. 관심의 대상인 섬유성 장애는 사시증, 경피증, 켈로이드, 신장기원 전신 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유

유증(IPF), 낭포성 섬유증(CF), 전신 경화증, 심장 섬유증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 기타 유형의 간 섬유증, 원발성 담즙성 간경변증, 신장 섬유증, 암, 및 죽상동맥경화증을 포함한다. 이들 질환에서, 조직 내의 섬유증의 만성적 발달은 환부 장기의 구조에 현저한 변동을 유발하며, 이어서 장기 기능의 결함을 야기한다. 장기에 대한 지속적인 소모의 이러한 과정의 결과로서, 섬유증에 관련된 다수의 질환은 흔히 진행성 병태이며 불량한 장기 예후를 나타낸다(문헌[Rockey, D.C., Bell, P.D. and Hill, J.A. (2015), N. Engl. Med., Vol. 372, pp. 1138-1149] 참조).

- [0840] 본 발명의 추가의 측면은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0841] 상기 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물, 화학식 (Ib)의 화합물, 화학식 (Ic)의 화합물, 화학식 (Id)의 화합물, 또는 화학식 (Ie)의 화합물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또한 제공된다.
- [0842] 본 발명의 특정 화합물 중 임의의 것 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또한 제공된다.
- [0843] 약제학적 담체, 부형제, 또는 희석제의 선정은 의도하는 투여 경로 및 표준 약제 실무에 관련하여 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은 담체, 부형제, 또는 희석제로서, 또는 이들에 부가하여 임의의 적합한 결합제(들), 윤활제(들), 현탁제(들), 코팅제(들), 가용화제(들), 완충제(들), 향미제(들), 표면 활성제(들), 증점제(들), 방부제(들)(산화방지제를 포함함) 등, 및 제형이 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 목적으로 포함되는 물질을 포함할 수 있다.
- [0844] 적합한 결합제의 예는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스, 무수 락토오스, 자유-유동 락토오스, 베타-락토오스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로스, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0845] 적합한 윤활제의 예는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다.
- [0846] 방부제, 안정화제, 염료, 및 심지어 향미제가 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 방부제의 예는 소듐 벤조에이트, 소르브산, 및 p-하이드록시벤조산의 에스테르를 포함한다. 산화방지제 및 현탁제 또한 사용될 수 있다.
- [0847] 약제학적 제형은 경구, 국소(피부, 협부, 및 설하를 포함함), 직장 또는 비경구(피하, 피내, 근육내, 및 정맥내를 포함함), 코 및 폐 투여(예를 들어, 흡입에 의함)에 적합한 것들을 포함한다. 적절한 경우에, 제형은 별개의 투여 단위로 편리하게 제공될 수 있으며, 당업계에 주지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0848] 담체가 고체인 경구 투여에 적합한 약제학적 제형, 예컨대 소정량의 활성 약제를 각각 함유하는 볼루스, 캡슐, 또는 정제가 단위 용량 제형으로서 가장 바람직하게 제공된다. 정제는 임의로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제, 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 약제를 적합한 기계에서 압축함으로써 압축 정제를 제조할 수 있다. 성형 정제는 활성 약제를 불활성 액체 희석제와 함께 성형함으로써 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있으며, 코팅되지 않을 경우, 임의로 분할선이 있을 수 있다. 캡슐은 활성 약제를 단독으로 또는 하나 이상의 부성분과의 혼합물로 캡슐 셸 내에 충전한 후, 통상의 방식으로 그들을 밀봉함으로써 제조할 수 있다. 카세는 캡슐과 유사하며, 여기에서 활성 약제는 임의의 부성분(들)과 함께 라이스 페이퍼 봉지 내에 밀봉된다. 활성 약제는 또한 분산성 과립으로서 제형화될 수 있으며, 이는 투여 전에 예를 들어 물에 현탁하거나 음식에 살포할 수 있다. 과립은, 예를 들어, 사체 내에 포장될 수 있다. 담체가 액체인 경구 투여에 적합한 제형은 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 유탁액으로서 제공될 수 있다. 경구 투여용 제형은 제어 방출 투여형, 예를 들어, 활성 약제가 적절한 방출-제어 매트릭스 내에 제형화되거나 적합한 방출-제어 필름으로 코팅된 정제를 포함한다. 이러한 제형은 예방 용도로 특히 편리할 수 있다.
- [0849] 비경구 투여에 적합한 약제학적 제형은 수성 또는 유성 비히클 중의 활성 약제의 멸균 용액 또는 현탁액을 포함한다.
- [0850] 주사용 제제를 볼루스 주사 또는 연속 주입용으로 개조할 수 있다. 이러한 제제는, 제형의 도입 후에 사용이 필요할 때까지 밀봉되는 단위 용량 또는 다중 용량 용기 내에 편리하게 제공된다. 대안적으로, 활성 약제는 분말 형태일 수 있으며, 이는 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대 멸균 발열성 물질 제거수로 조제한다.

[0851] 활성 화합물은 또한 장기 지속형 데포 제제로서 제형화될 수 있으며, 이는 근육내 주사에 의하거나 이식에 의해 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 투여될 수 있다. 데포 제제는, 예를 들어, 적합한 중합체성 또는 소수성 재료, 또는 이온 교환 수지를 포함할 수 있다. 이러한 장기 지속형 제형은 예방 용도로 특히 편리하다.

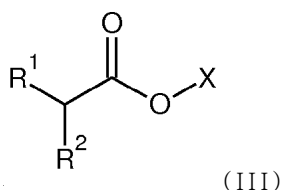
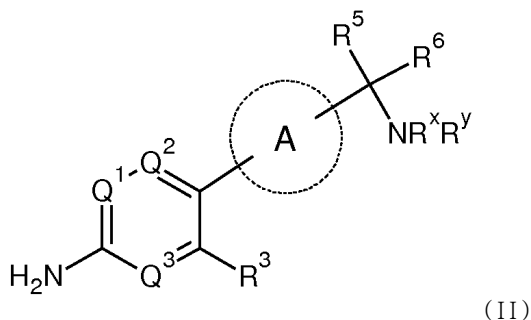
[0852] 활성 화합물을 함유하고 바람직하게 직경이 0.5 내지 7 마이크로미터의 범위인 입자가 수용자의 기관지에 전달 되도록 하는, 구강을 통한 폐 투여에 적합한 제형이 제공된다. 일 가능성으로서, 이러한 제형은 미세하게 세분된 분말의 형태이며, 이는 흡입 장치에 사용하기 위한, 예를 들어, 적합하게 젤라틴의 관통성 캡슐 내에, 또는 대안적으로 활성 약제, 적합한 액체 또는 기체 추진제, 및 임의로 계면활성제 및/또는 고체 희석제와 같은 기타 성분을 포함하는 자가-추진 제형으로서 편리하게 제공될 수 있다. 적합한 액체 추진제는 탄화수소, 예컨대 프로판 및 부탄, 및 불화탄화수소를 포함하며, 적합한 기체 추진제는 이산화탄소를 포함한다. 용액 또는 현탁액의 소적의 형태로 활성 약제가 분주되는 자가-추진 제형 또한 채택될 수 있다.

[0853] 약제학적으로 허용되는 담체는 당업자에게 주지되어 있으며, 수성 및 비-수성 용액, 현탁액, 완충액, 및 유탁액을 포함한다. 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 및 에틸 올레에이트와 같은 주사용 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염 및 완충 매질을 포함하는, 물, 알코올성/수성 용액, 유탁액, 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 소듐 클로라이드 용액, 링거 텍스트로스(Ringer's dextrose), 텍스트로스 및 소듐 클로라이드, 락테이트화 링거(lactated Ringer's) 또는 고정유를 포함한다. 예를 들어, 항균제, 산화방지제, 킬레이트화제, 불활성 기체 등과 같은 방부제 및 기타 첨가제 또한 존재할 수 있다.

[0854] 화학식 (I)의 화합물은 당업자에게 친숙하거나 용이하게 자명한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 추가의 측면을 나타내는 이러한 일 방법은,

[0855] (i) 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계; 및

[0856] (ii) 임의의 보호기를 제거하는 단계를 포함한다:



[0859] 상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타내며, R^1 및 R^2 는 화학식 (I)과 관련하여 정의된 바와 같고, X는 H 또는 할로젠 원자를 나타낸다.

[0860] 단계 (i)에서,

[0861] R^x 및 R^y 중 하나 또는 양자 모두는 일반적으로 보호기를 나타낼 것이다.

[0862] 반응은 적합한 커플링제의 존재 하에 바람직하게 수행된다.

[0863] 바람직한 아미노 보호기는 당업계에 공지되어 있으며, 9-플루오레닐메틸 카바메이트(Fmoc-NR₂), *t*-부틸 카바메이트(Boc-NR₂), 벤질 카바메이트(Cbz-NR₂/Z-NR₂), 아세트아미드(Ac-NR₂), 트리플루오로아세트아미드, 프탈리미드, 벤질아민(Bn-NR₂), 트리페닐메틸아민(Tr-NR₂), 벤질리덴아민, 및 *p*-톨루엔설포아미드(Ts-NR₂)를 포

함한다.

[0864] 바람직한 커플링제는 당업계에 공지되어 있으며, 하기의 것들을 포함한다:

[0865] ● 카보다이미드, 예를 들어, 디사이클로헥실카보다이미드(DCC), 디이소프로필카보다이미드(DIC), 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보다이미드(EDC);

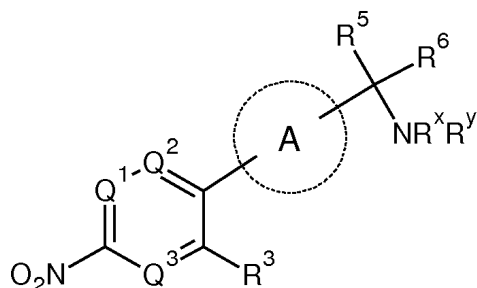
[0866] ● 포스포늄계 시약, 예를 들어, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포산 클로라이드(BOP-Cl);

[0867] ● 아미늄계 시약, 예를 들어, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로포스페이트(HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), O-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TATU), 및 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU);

[0868] ● 우로늄계 시약, 예를 들어, O-(3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TDBTU), O-(N-석시니미딜)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트(TSTU), 2-(5-노르보르넨-2,3-디카복시미도)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TNTU), O-[(에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라 메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU), 및 2-(2-피리돈-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TPTU);

[0869] ● 기타 커플링제, 예를 들어 3-(디에틸포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온(DEPBT), 카보닐디이미다졸(CDI), 및 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH).

[0870] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다:

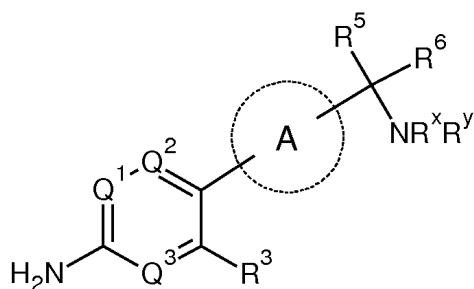


(IV)

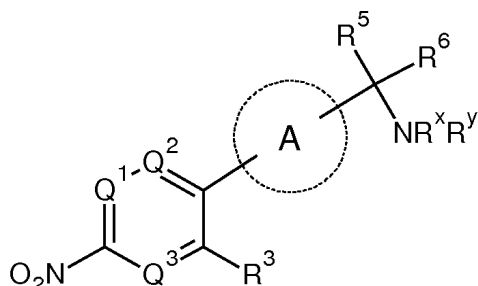
[0872] 상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타낸다.

[0873] 아릴-니트로 기의 환원 방법은 공지되어 있으며, 화학식 (IV)의 화합물의 환원은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 실행될 수 있다. 예를 들어, 니트로 기의 아민 기로의 환원은, 산성 조건에서(예를 들어, HCl, 에타노산, 또는 NH_4Cl 의 존재 하에) 환원성 금속(예를 들어, Fe, Sn, 또는 Zn)의 존재 하에; 염기의 존재 하에 하이드라진에 의해; 탄소 담지 팔라듐(palladium-on-carbon), 산화백금(IV), 또는 탄소 담지 백금 상의 촉매적 수소화를 통해; 또는 암모늄 하이드록사이드 용액 중의 소듐 설파이드에 의해 실행될 수 있다.

[0874] 화학식 (II) 및 화학식 (IV)의 화합물은 신규한 것으로 생각되며 본 발명의 추가의 측면을 나타내고, 따라서 이는 화학식 (I)의 화합물의 합성에서 중간체로서 유용한 화합물을 제공하며, 이들 중간체 화합물은 화학식 (II) 또는 화학식 (IV)의 화합물이다:



(II)



(IV)

상기 식에서 Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 보호기를 나타낸다.

화학식 (II) 및 화학식 (IV)의 화합물의 특정 실시양태에서, Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, R^3 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 또는 (Ie)의 화합물에 관해 기재된 의미 중 임의의 것을 나타낼 수 있다.

더욱 구체적으로, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1-4와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 실험 섹션에 달리 표시되지 않는 한, 모든 시재료는 구매가능하거나, 구매가능한 시재료로부터 당업자에 의해 용이하게 제조되거나 문헌 보고에 따라 제조된다.

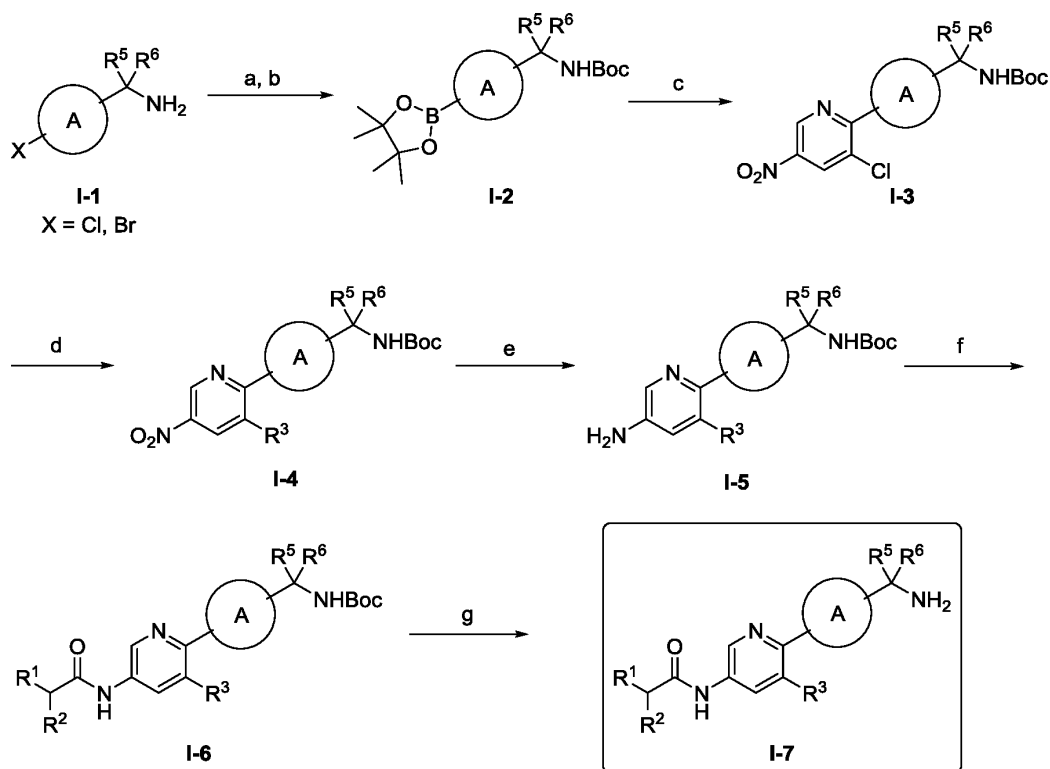
일반 반응식

약어

aq: 수성; Boc: *tert*-부톡시카보닐; Boc₂O: 디-*tert*-부틸 디카보네이트; br: 퍼짐(broad); *ca.*: 약; Bn: 벤질; Cbz: 카복시벤질; CbzCl: 벤질 클로로포르메이트; conc.: 농축; DCM: 디클로로메탄; DIPEA: 디이소프로필에틸아민; 디옥산: 1-4-디옥산; DIPPF: 1,1'-비스(디-이소프로필포스포노)페로센; d: 이중선; Et₂O: 디에틸 에테르; Et₃N: 트리에틸아민; EtOAc: 에틸 아세테이트; DMF: 디메틸포름아미드; EtOH: 에탄올; HATU: 1-(*Bis*-(디메틸아미노)메틸렌)-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트; h: 시간; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; IPA: 이소프로판올; LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분석법; LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라자이드; LiOH: 리튬 하이드록사이드; m: 다중선; M: 몰 농도, 분자 이온; MeCN: 아세토니트릴; MeOH: 메탄올; min: 분; MS: 질량 분석법; NBS: *N*-브로모석시미드; NMR: 핵자기 공명; Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-비스-(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II); q: 사중선; RT: 실온(약 20 °C); R_T: 체류 시간; s: 단일선; SCX: 강 양이온 교환; t: 삼중선; SPhos 프리캐탈리스트 3G(SPhos Precatalyst 3G): (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; T3P: 프로필포스폰산 무수물; TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시, 자유 라디칼; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라하이드로퓨란; UV: 자외선; XPhos: 2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐; XPhos 프리캐탈리스트 2G(XPhos Precatalyst 2G): 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II).

기타 약어는 일반적으로 인정되는 그들의 의미를 전달하도록 의도된다.

[0884] 반응식 1



[0885]

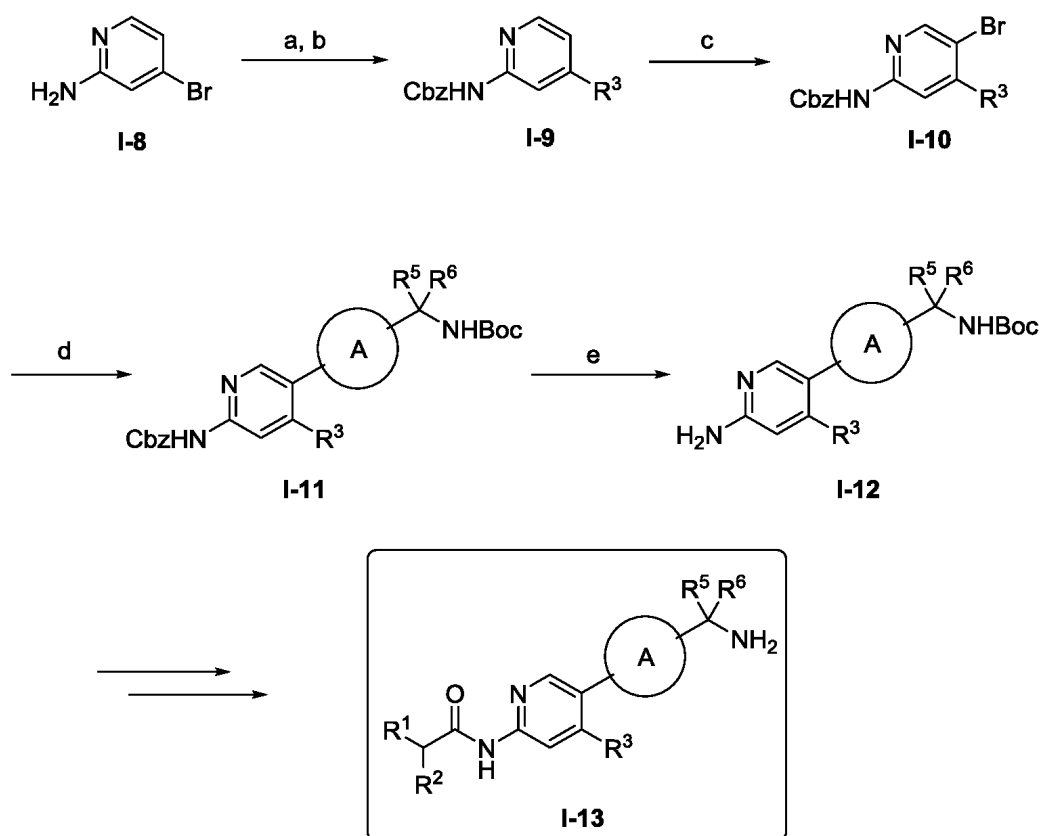
[0886]

시약: (a) Boc_2O , Et_3N , DCM; (b) 비스-(피나콜레이트)디보론, $Pd(OAc)_2$, XPhos, MeCN, 75 °C; (c) 2,3-디클로로-5-니트로피리딘, $Pd(PPh_3)_4$, $Na_2CO_3(aq)$, 디옥산, 90 °C; (d) $Pd(PPh_3)_4$, $Na_2CO_3(aq)$, 디옥산, 90 °C; (e) 철, NH_4Cl , IPA(aq), 환류; (f) HATU, DIPEA, THF, 50 °C; (g) TFA(aq).

[0887]

예를 들어, Boc 기를 이용하는 아민(I-1)의 보호에 이어서, 미야우라 붕소화(Miyaura borylation)는 보론산 에스테르(I-2)를 제공하였으며, 이는 2,3-디클로로-5-니트로피리딘과의 위치특이적 스즈키 아릴화(Suzuki arylation)를 겪었다(I-3). 적절한 보론산 또는 에스테르와의 후속의 스즈키 아릴화는 니트로피리딘 중간체(I-4)를 제공하였으며, 이는 상응하는 아미노피리딘(I-5)으로 환원되었다. 적절한 카복실산 및 커플링제, 예컨대 HATU를 사용하는 아마이드 형성에 이어서, 중간체(I-6)의 아미노 기로부터의 보호기의 제거에 의해 아마이드(I-7)를 제공하였다.

[0888] 반응식 2



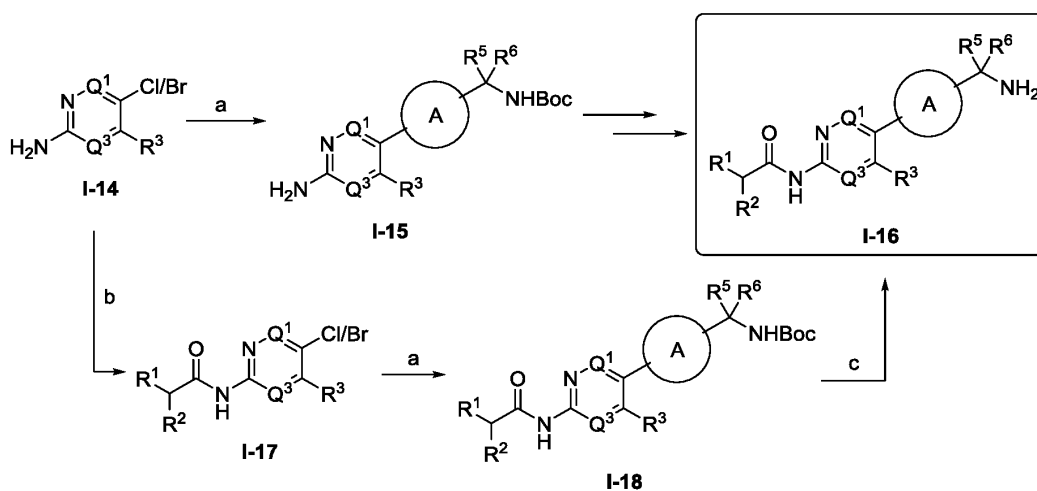
[0889]

[0890] **시약:** (a) CbzCl, LiHMDS, THF; (b) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃(aq), 디옥산, 환류; (c) NBS, DCM; (d) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃(aq), 디옥산, 환류; (e) H₂, Pd/C, EtOH, THF.

[0891]

예를 들어, Cbz 기를 사용하는 아민(I-8)의 보호에 이어서, 스즈키 아릴화는 비아릴 화합물(I-9)을 제공하였으며, 이는 브롬화 및 상응하는 아릴 브로마이드(I-10)와 보론산 에스테르(I-2)의 스즈키 아릴화를 겪어 트리아릴 중간체(I-11)를 생성하였다. 후속의 Cbz 탈보호는 아미노피리딘(I-12)을 생성하였으며, 반응식 1에 나타난 것과 유사한 방식으로 이를 추가로 조작하여 아마이드(I-13)를 얻었다.

[0892] 반응식 3



[0893]

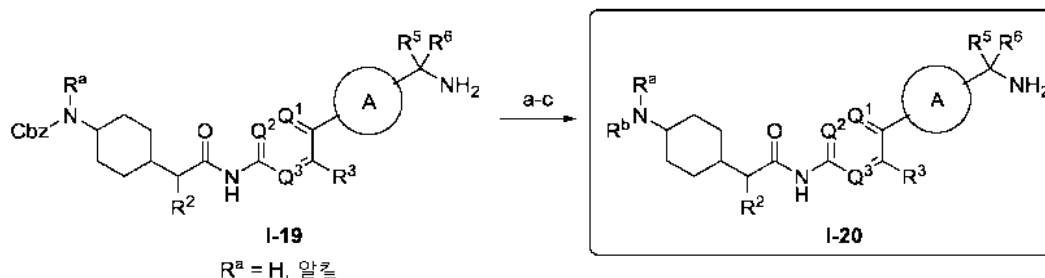
[0894] **시약:** (a) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃(aq), 디옥산, 90 °C; (b) 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민, 피리딘,

DCM; (c) TFA, DCM.

[0895] **I-14**의 스즈키 아릴화는 트리아릴 화합물(**I-15**)을 제공하였으며, 반응식 1에 나타난 것과 유사한 방식으로 이를 추가로 조작하여 아미드(**I-16**)를 얻었다. 대안적으로, 트리아릴 화합물(**I-18**)로의 스즈키 아릴화 및 **I-16**로의 탈보호 전에 **I-14**를 필요한 카복실산과 커플링할 수 있다.

[0896] 부가적으로, 아미노 보호기의 제거 전에 상기 반응식 1-3으로부터의 중간체를 추가로 조작할 수 있다.

[0897] 반응식 4

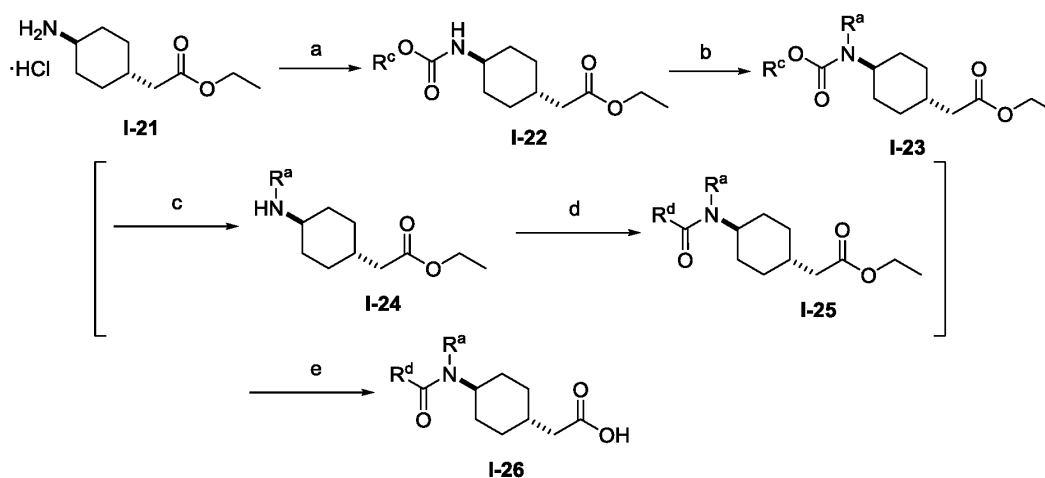


[0898]

[0899] 시약: (a) H_2 , Pd/C, EtOH; (b) 알킬 할라이드, 알데히드, 케톤, 또는 활성화 카복실산; (c) TFA(aq).

[0900] 중간체(**I-19**)로부터의 Cbz 절단에 이어서, 아실화 및 Boc 절단에 의해 아미드(**I-20**)를 제공하였다. $R^7 = H$ 이고 R^8 가 적합한 작용기를 보유한 경우, R^7 및 R^8 는 헤테로사이클릭 환 시스템으로 용이하게 변환될 수 있다.

[0901] 반응식 5

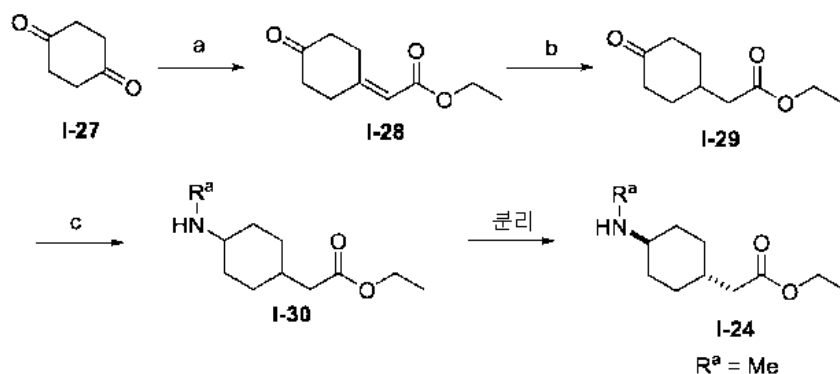


[0902]

[0903] 시약: (a) 클로로포르메이트, $NaHCO_3(aq)$, THF; (b) 알킬 할라이드, NaH, THF, 0 °C 내지 RT; (c) H_2 , 10% Pd/C, MeOH, 50 °C; (d) 산 클로라이드, 산 무수물, 알킬 클로로포르메이트 또는 활성화 카복실산; (e) LiOH(aq), THF, MeOH.

[0904] 구조 **I-26**의 카복실산은 아민 **I-21**과 클로로포르메이트의 반응(예를 들어, $R^c = Bn$ 또는 Me)에 이어서, 질소 중심에서의 탈양성자화 및 **I-23**을 제공하기 위한 후속의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 이 중간체는 상응하는 카복실산(**I-26**)으로 직접 가수분해될 수 있거나, R = Bn인 경우, 수소화분해가 2차 아민(**I-24**)을 제공한 후, 가수분해 전에 이를 아실화하였다.

[0905] 반응식 6



[0906]

[0907] **시약:** (a) 에틸 트리에틸포스포노아세테이트, NaH, THF, 0 °C 내지 RT; (b) H₂, 5% Pd/C, EtOAc; (c) R³NH₂, MeOH, NaBH(OAc)₃

[0908] 대안적으로, 호너-워드워스-에몬스 반응(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)에 의해 디케톤(I-27)을 조작하여 불포화 에스테르 I-28을 얻을 수 있다. I-29로의 팔라듐 촉매에 의한 수소화에 이어서 환원적 아민화는, 부분입체 이성체의 혼합물로서의 2차 아민(I-30)을 제공하였으며, 이를 분리하여 트랜스 이성체 I-24를 제공할 수 있었다.

[0909] 단계 a: 에틸 2-(4-옥소사이클로헥실)아세테이트: THF(300 ml) 중에 0-5 °C에서 트리에틸 포스포노아세테이트(48.9 ml, 0.25 mol)를 소듐 하이드라이드(8.0 g, 0.20 mol, 광유 중의 60% w/w)에 적가하였다. 18-25 °C에서 1 h 동안 교반한 후, 생성된 용액을 THF(500 ml) 중에 0-5 °C에서 1,4-사이클로헥산디온(125 g, 1.11 mol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 18-25 °C에서 18 h 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl(aq)(300 ml)로 켄칭(quenching)하였다. 물(200 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(200 ml)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하여 염수(200 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여 농축 건조시켰다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(400 g, 30% EtOAc/헵탄)에 의한 정제에 의해 표제 화합물을 백색 고체(36.8 g, 0.25 mol)로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t), 2.49 (4H, 관찰 q), 2.64 (2H, 관찰 t), 3.18 (2H, 관찰 td), 4.17 (2H, q), 5.83 (1H, s).

[0910] 단계 b: 에틸 2-(4-옥소사이클로헥실)아세테이트: MeOH(50 ml) 중의 팔라듐(1.1 g, 탄소 상의 5% w/w, 50% 흡윤)의 현탁액을 H₂로 10 min 동안 스파징하였다. MeOH(60 ml) 중의 상기 단계 a로부터의 산물(10.8 g, 0.06 mol)의 용액을 첨가하고 18-25 °C에서 1 h 동안 반응 혼합물을 수소로 스파징하였다. 메탄올(3 x 50 ml)로 세척하면서 셀라이트(Celite)[®](30 g)를 통해 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여 무색 투명한 오일을 제공하였다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(400 g, 30% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 투명한 오일(8.6 g, 47 mmol)로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t), 1.39-1.51 (2H, m), 2.09 - 2.21 (2H, m), 2.13 - 2.29 (3H, m), 2.35 - 2.42 (4H, m), 4.13 (2H, q).

[0911] 단계 c: 에틸 2-(4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세테이트: MeOH(1 ml) 중의 상기 단계 b로부터의 산물(1.0 g, 5.43 mmol)의 용액을 0-5 °C에서 메틸아민의 용액(MeOH 중의 2 M, 11.8 ml, 23.6 mmol)에 적가하였다. 이어서, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2.6 g, 12.3 mmol)를 0-5 °C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 18-25 °C로 가온시키고 18 h 동안 교반하였다. 20% w/w K₂CO₃(aq)(20 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고 진공 중에 MeOH를 제거하였다. 잔류하는 수성 상을 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물을 투명한 황색 오일(895 mg, 4.48 mmol)로서, ¹H NMR에 의한 ~40:60 비의 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (트랜스-이성체에 대해 선택된 피크) δ 0.88 - 1.01 (4H, m), 1.16 (3H, t), 1.49 - 1.76 (3H, m), 1.83 - 1.87 (2H, m), 2.14 - 2.18 (2H, d 중첩 1H, m), 2.24 (3H, s), 4.02 (2H, q).

도면의 간단한 설명

[0912]

도 1 및 **도 2**는 본 발명의 하기 2개 화합물에 의한 종양 성장의 저해를 나타낸다: 실시예 34의 화합물(이하 EX34라고 표기함) 및 실시예 33의 화합물(이하 EX33이라고 표기함). **도 1**은 표시된 처리 조건 각각으로부터의 대표적인 사진을 나타낸다. MDA-MB-231 세포를 증가하는 농도의 EX34 또는 EX33으로 9 일 동안 처리하였다. 처리는 종양 세포 파종으로부터 1 일 후에 개시하였다. DMSO를 대조군으로 사용하였다. **도 2**의 그래프는 EX34 및 EX33 각각으로 처리한 후의 평균 종양 크기 $\pm$ SEM을 나타낸다. 3D 배양물의 영상을 AMIDA 소프트웨어로 일괄 분석하였다.

도 3은 매트릭셀에 MDA-MB-231-D3H2LN/GFP-Luc 세포를 파종한 후에 EX34 또는 EX33으로 72 시간 동안 세포 콜로니를 처리함으로써 얻어진 침윤성 3D 종양 세포 콜로니의 면역형광 현미경법(GFP) 영상을 나타낸다.

도 4 및 **도 5**는 EX33 또는 EX34로 36 시간 동안 처리한 MDA-MB-231 세포 내의 Akt3의 세포내 분포(cellular localization)를 나타낸다. **도 4**에서는, 세포를 염색하여 핵(상단 좌측 패널) 및 Akt3(상단 우측 패널)를 가시화하고 면역 형광 현미경법을 사용하여 분석하였다. EX33으로 처리한 후, Akt3는 세포질에서 염색되었다(하단 우측 패널 참조). **도 5**는 DMSO(대조군) 또는 EX33으로 처리한 후에 핵 내의 Akt3의 평균 강도를 나타낸다. 결과는 티슈퀘스트(TissueQuest) 소프트웨어를 사용하여 얻었다.

도 6은 IHC로 Akt3에 대해 염색한, 유방암을 가진 환자로부터의 포르말린 고정-파라핀 포매(FFPE: formalin fixed-paraffin embedded) 생검물을 나타낸다. 티슈퀘스트 소프트웨어를 사용하여 Akt3의 분포(세포질 또는 핵)를 결정하고 특이적 영역의 침윤성의 수준에 관련시켰다. 상단 패널: 고도로 침윤성인 영역에서 Akt3에 대한 염색은 주로 핵의 Akt3 분포를 나타낸다. 하단 패널: 덜 침윤성인 영역에서 Akt3에 대한 염색은 주로 세포질의 Akt3 분포를 나타낸다.

도 7은 비소세포 폐암(NSCLC: non small cell lung cancer) 세포주 H2086에서 EMT를 방지하는 EX33 및 EX34의 능력을 나타낸다. EMT 유도는 EMT 표지자 비멘틴의 정량에 의해 평가하였다. 저산소 조건(1% O₂) 하에 5 일 동안 NSCLC H2086 세포를 20 ng/ml TGF- β 로 처리하였다. 비멘틴에 대한 효과는 비히클(DMSO), 1 μ M EX33, 또는 1 μ M EX34로 처리한 세포에 대한 면역 블로팅에 의해 평가하였으며, 결과는 **도 7**에 나타낸다. 글리세르알데히드-3-포스페이트 데하이드로게나아제(GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)를 로딩 대조군으로 사용하였다. 비멘틴의 밴드 강도는 GAPDH 밴드의 강도에 관련되었다.

도 8은 EX34의 부재 또는 존재 하에 파클리탁셀로 72 시간 동안 처리한 H2073 세포의 세포 생존율에 대한 효과를 나타낸다. 세포 생존율은 레자주린 환원을 사용하여 평가하였다. 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다(n=3).

도 9는 α -sma 단백질 수준에 대한 상이한 투여량의 EX33의 효과를 나타낸다. LX2 세포를 표시된 투여량의 EX33(μ M)으로 72 시간 동안 처리하였다. 세포 용해물을 알파-평활근 액틴(α -SMA), PCNA, 및 총 p-Akt에 대한 면역 블로팅에 의해 분석하였다. 액틴을 로딩 대조군으로 사용하였다.

도 10은 α -sma mRNA 수준에 대한 상이한 투여량의 EX33의 효과를 나타낸다. LX2 세포를 표시된 용량의 EX33(μ M)으로 24 시간 동안 처리하였다. mRNA를 단리하고 α -SMA 발현에 대해 RT-PCR에 의해 분석하였다. 비히클 처리 세포(0 EX33)에서의 발현 수준을 1로 설정하고, 표시된 투여량의 EX33으로 처리한 후의 α -sma 발현 수준을 이에 대해 계산하였다.

도 11은 EX33으로 처리한 후의 이종이식 종양 내의 Akt3 인산화의 수준을 나타낸다. MCF10DCIS 이종이식 종양을 보유한 마우스를 2, 4, 또는 6 일 동안 일 회 25 mg/kg의 EX33 또는 비히클로 처리하였다. 종양을 수확하고 pAkt1, pAkt2, 및 pAkt3의 수준에 대해 슈어파이어(SureFire) 어세이에 의해 분석하였다. 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다(n=4).

도 12는 삼중-음성 유방암(TNBC: triple-negative breast cancer) MDA-MB-468 피하 이종이식 모델에서 원발 종양 성장에 대한 EX33의 효과를 나타낸다. 비히클 또는 EX33(50 mg/kg b.i.d.)으로 처리한 마우스의 종양 부피를 19 일에 걸쳐 주 2회 캘리퍼에 의해 측정하였다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 제공된다(n = 6-10). 통계적 분석은 독립 양측 스튜던트 t 검정(unpaired two-tailed Student t test)에 의해 수행하였다.

도 13은 누드 마우스 내의 피하 이종이식 모델에서 MBR3A 인간 흑색종 암세포주에서의 원발 종양 성장에 대한 EX33의 효과를 나타낸다. 비히클 또는 EX33(50 mg/kg b.i.d.)으로 처리한 마우스의 종양 부피를 15 일에 걸쳐 주 2회 캘리퍼에 의해 측정하였다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 제공된다(n = 10-12). 통계적 분석은 독립 양측

스튜던트 t 검정에 의해 수행하였다.

도 14는 TNBC 모델에서 폐 전이에 대한 실시예 67의 화합물(이하 EX67이라고 표기함)의 효과를 나타낸다. MDA-MB-231D3H2LN/GFP-Luc 유선 암종 세포를 주입하고 14 일에 걸쳐 비히클 또는 EX67(25 mg/kg b.i.d.)로 처리한 마우스에, 영상화하기 10 분 전에 D-루시페린(150 mg/kg)을 IP 주사하였다. 옵티스 MX2 스몰 애니멀 몰리클라 이미저(Optix MX2 Small Animal Molecular Imager) 상에서 전신 영상화를 수행하여 각각의 동물에 대한 총 광자 계수 $\pm$ SEM을 측정하였다. 비히클의 경우 n = 10이었고 EX67 그룹의 경우 n=10이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0913] 실시예

[0914] 일반 실험 조건

[0915] 모든 시재료 및 용매는 상업적 공급원으로부터 얻어졌거나 인용 문헌에 따라 제조되었다. 달리 표시되지 않는 한, 반응 혼합물은 자석 교반하였다.

[0916] 달리 표시되지 않는 한, 자동화 플래시 크로마토그래피 시스템, 예컨대 콤비플래시 컴패니온(CombiFlash Companion) 또는 콤비플래시 Rf(CombiFlash RF) 시스템 상에서, 레디셉(RediSep)® Rf 사전-충전 실리카(230-400 메쉬, 40-63 μ m) 카트리지를 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다.

[0917] 브루커 애반스(Bruker Avance) III 분광계(400 MHz)를 사용하여 ^1H NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동은 잔류 양성자성 용매 또는 테트라메틸실란의 내부 표준의 중앙 피크를 기준으로 사용하여 백만분율로 표현한다. 달리 언급되지 않는 한, 스펙트럼은 주위 온도에서 기록되었다.

[0918] 체류 시간 및 연계된 질량 이온(mass ion)을 결정하기 위한 분석용 LCMS 실험은 하기 기재된 분석 방법 중 하나를 실행하는 애질런트(Agilent) 6110 또는 6120 시리즈 단일 사극자 질량 분석기에 커플링된 애질런트 1200 시리즈 HPLC 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0919] 분취용 HPLC 정제는 MeCN 중의 0.1% 포름산과 0.1% 수성 포름산의 구매, 또는 MeCN과 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq)의 구매를 사용하는 워터스(Waters) X-셀렉트(X-Select) CSH C18, 5 μ m, 19x50 mm 또는 워터스 X-브릿지(X-Bridge) BEH C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼을 사용하여 수행하였다. 길슨(Gilson) 215 또는 베리안(Varian) 프렙스타(PrepStar) 분취용 HPLC 상의 가변 파장 검출기에 의해 측정되는 단일 파장에서의 UV에 의해, 또는 양이온 또는 음이온 전기분무로 ZQ 단일 사극자 질량 분석기에 의해 측정되는 단일 파장에서의 UV 검출 및 질량 이온, 및 워터스 프랙션링스(FractionLynx) LCMS 상의 이중 파장 검출에 의해 검출한 후에 분획을 수집하였다.

[0920] SCX 수지는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 또는 실리사이클(Silicycle)로부터 구매하였고, 사용 전에 MeOH로 세척하였다.

[0921] 구조의 명명법은 켐드로(ChemDraw)® 프로페셔널(Professional) 15(퍼킨엘머(PerkinElmer))로부터의 '구조 대 명칭(Structure to Name)' 변환을 사용하여 생성하였다.

[0922] 분석 방법

[0923] 방법 1 - 산성 4 min 방법

[0924] 컬럼: 워터스 X-셀렉트 CSH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm

[0925] 검출: 254 nm(또는 215 nm)에서의 UV 또는 총 이온 전류

[0926] MS 이온화: 전기분무

[0927] 용매 A: 물 / 0.1% 포름산

[0928] 용매 B: MeCN / 0.1% 포름산

[0929] 구매:

시간	%A	%B	유속 (ml/min)
0.0	95.0	5.0	2.5
3.0	5.0	95.0	2.5
3.01	5.0	95.0	4.5
3.6	5.0	95.0	4.5
3.7	95.0	5.0	2.5
4.0	95.0	5.0	2.5

[0930]

[0931] **방법 2 - 염기성 4 min 방법**

[0932] 컬럼: 워터스 X-브릿지 BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm

[0933] 용매 A: 물 / 10 mM 암모늄 비카보네이트

[0934] 용매 B: MeCN

[0935] (기타 파라미터는 방법 1과 동일함)

[0936] **방법 3 - 염기성 15 min 방법**

[0937] 컬럼: 워터스 X-브릿지 BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm

[0938] 검출: 254 nm(또는 215 nm)에서의 UV 또는 총 이온 전류

[0939] MS 이온화: 전기분무

[0940] 용매 A: 물 / 10 mM 암모늄 비카보네이트

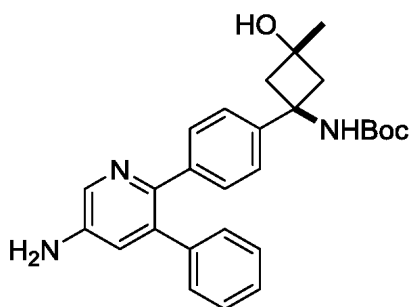
[0941] 용매 B: MeCN

[0942] 구매:

시간	%A	%B	유속 (ml/min)
0.0	95	5	2.5
14.0	5	95	2.5
14.01	5	95	4.5
14.5	5	95	4.5
14.6	95	5	3.5
14.9	95	5	3.5
15.0	95	5	2.5

[0943]

[0944] 중간체 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트



[0945]

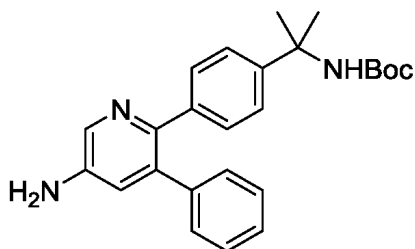
[0946] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 디옥산(10 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(383 mg, 1.98 mmol), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(800 mg, 1.98 mmol, 문헌[Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069]에 따라 제조) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(229 mg, 0.198 mmol)의 혼합물을 2 M Na₂CO₃(aq)(2.2 ml, 4.46 mmol)로 처리하였다. 용기를 N₂로 퍼징한 후에 75 °C에서 2 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, MeCN으로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통

해 여과하고, 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 오일을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(501 mg, 1.05 mmol, 94% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.25 min에서 m/z 378 ($M+H-C_4H_8$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.43 (br s, 9H).

[0947] 단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(501 mg, 1.05 mmol, 94% 순도), 페닐보론산(215 mg, 1.760 mmol), 2 M Na₂CO₃(aq)(1320 μ l, 2.64 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(136 mg, 0.117 mmol)을 디옥산(20 ml) 중에 합하였다. 용기를 N₂로 퍼징하고 90 °C에서 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하였다. 생성된 오일을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0 내지 50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(438 mg, 0.847 mmol, 92% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.43 min에서 m/z 420 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 476 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 7H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.75 - 2.50 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0948] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: IPA(20 ml) 및 물(2 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(437 mg, 0.845 mmol), 철 분말(513 mg, 9.18 mmol), 및 NH₄Cl(58.9 mg, 1.10 mmol)의 교반중인 현탁액을 환류 하에 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, MeOH로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(390 mg, 0.832 mmol, 95% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 446 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.12 (m, 6H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.49 (br s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.35 (br s, 9H), 1.13 (s, 3H).

[0949] 중간체 2: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트



[0950]

[0951] 단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카바메이트: DCM(100 ml) 중의 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(10 g, 39.9 mmol) 및 Et₃N(5.84 ml, 41.9 mmol)의 용액을 Boc₂O(9.15 g, 41.9 mmol)로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(100 ml)로 세척하고 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(220 g 카트리지, 0-30% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(11.4 g, 35.0 mmol, 97% 순도)을 면상(flocculent) 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.64 min에서 m/z 258 ($M+H-C_4H_8$)⁺.

[0952] 단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(6 g, 18.52 mmol, 97% 순도), 비스-(피나콜레이토)디보론(5.82 g, 22.91 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.107 g, 0.477 mmol), 포타슘 아세테이트(5.62 g, 57.3 mmol), 및 XPhos(0.457 g, 0.955 mmol)를 MeCN(50 ml) 중에 합하였다. 용기를 N₂로 퍼징한 후에 75 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시

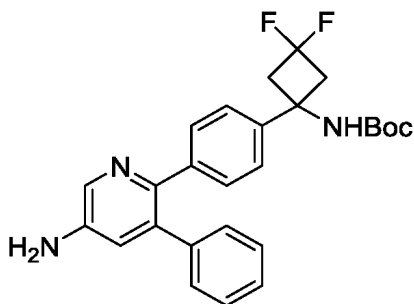
키고, MeCN(2×50 ml)으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 잔류물을 DCM(50 ml) 과 물(50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 진공 중에 농축하여 갈색 고체를 제공하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(220 g 카트리지, 0-20% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(5.67 g, 15.1 mmol, 96% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.83 min에서 m/z 306 ($M+H-C_4H_8$)⁺.

[0953] 단계 3: *tert*-부틸 (2-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(100 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(3.93 g, 10.4 mmol, 96% 순도), 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(2 g, 10.36 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.20 g, 1.04 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(11.7 ml, 23.3 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(3.27 g, 8.09 mmol, 97% 순도)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.71 min에서 m/z 336 ($M+H-C_4H_8$)⁺.

[0954] 단계 4: *tert*-부틸 (2-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(50 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(2 g, 4.95 mmol, 97% 순도), 4,4,5,5-테트라메틸-2-페닐-1,3,2-디옥사보롤란(1.30 g, 6.38 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.590 g, 0.510 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(5.74 ml, 11.5 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.80 g, 4.07 mmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.85 min에서 378 ($M+H-C_4H_8$)⁺.

[0955] 단계 5: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(90 ml) 및 물(10 ml) 중의 상기 단계 4의 산물(1.80 g, 4.07 mmol, 98% 순도), 철 분말(2.32 g, 41.5 mmol), 및 NH₄Cl(0.289 g, 5.40 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.49 g, 3.66 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.72 min에서 m/z 404 ($M+H$)⁺.

[0956] 중간체 3: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트



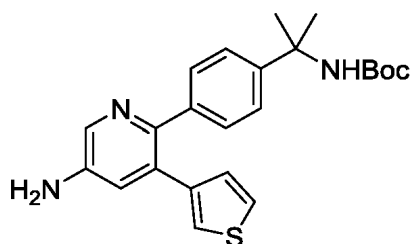
[0957]

[0958] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트: 디옥산(30 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(244 mg, 1.27 mmol), *tert*-부틸 (3,3-디플루오로-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(170 mg, 0.415 mmol, 제W02009148916호에 따라 제조), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(133 mg, 0.115 mmol)의 혼합물을 2 M Na₂CO₃(aq)(1.29 ml, 2.59 mmol)로 처리하였다. 용기를 N₂로 피징한 후에 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DCM으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(146 mg, 0.299 mmol, 90% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.15 (br t, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.37 (br s, 9H, 주요 피크), 1.18 (br s, 9H, 부수적 피크).

[0959] 단계 2: *tert*-부틸 (3,3-디플루오로-1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(140 mg, 0.286 mmol, 90% 순도), 페닐보론산(48.5 mg, 0.398 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(36.8 mg, 0.032 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(358 μ l, 0.716 mmol)를 디옥산(10 ml) 중에 합하였다. 용기를 N₂로 5 min 동안 퍼징한 후에 90 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DCM(20 ml)으로 희석하고, DCM으로 세척하면서 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(141 mg, 0.264 mmol, 90% 순도)을 연황색 포말성(foam) 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 9H), 3.16 - 2.93 (m, 4H), 1.34 (br s, 9H, 주요 피크), 1.15 (br s, 9H, 부수적 피크).

[0960] 단계 3: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트: IPA(30 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(140 mg, 0.262 mmol, 90% 순도), 철 분말(162 mg, 2.91 mmol), 및 NH₄Cl(16.74 mg, 0.313 mmol)의 교반 중인 현탁액을 환류 하에 90 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후에 MeOH로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고, 생성된 잔류물을 DCM(100 ml)에 용해시키고, 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 순차적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(110 mg, 0.244 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.09 (m, 6H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.53 (br s, 2H), 3.18 - 2.89 (m, 4H), 1.34 (s, 9H, 주요 피크), 1.15 (s, 9H, 부수적 피크).

[0961] 중간체 4: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트



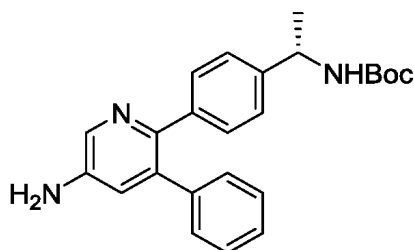
[0962]

[0963] 단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(5-니트로-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 여과에서 유리 미세섬유 필터 대신에 셀라이트®를 사용한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 2 단계 3의 산물(829 mg, 2.12 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(티오펜-3-일)-1,3,2-디옥사보롤란(556 mg, 2.64 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(244 mg, 0.212 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(2.4 ml, 4.76 mmol)를 디옥산(10 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(850 mg, 1.45 mmol, 75% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (br m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.34 (s, 9H, 주요 피크), 1.10 (s, 9H, 부수적 피크). 화합물은 20% w/w 잔류 EtOAc를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0964] 단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 3 단계 3과 본질적으로 동일한 방법을 사용하여, IPA(18 ml) 및 물(2 ml) 중의 상기 단계 1의 산물(830 mg, 1.42 mmol, 75% 순도), 철 분말(1.06 g, 18.9 mmol), 및 NH₄Cl(505 mg, 9.44 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(688 mg, 1.42 mmol, 89% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.09 (br s, 9H, 부수적 피크). 이 재료는 추

가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0965] 중간체 5: *tert*-부틸 (S)-(1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트



[0966]

[0967]

단계 1: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-클로로페닐)에틸)카바메이트: (S)-1-(4-클로로페닐)에탄아민(2.25 ml, 16.1 mmol)을 THF(25 ml)에 용해시키고 Boc₂O(4.21 g, 19.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 3 일 동안 정지시켰다. 진공 중에 용매를 증발시키고, 잔류물을 이소헥산(20 ml)으로 분쇄하고, 여과하고 이소헥산(2×5 ml)으로 세척한 후, 40 °C에서 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(3.42 g, 12.7 mmol, 95% 순도)을 백색 결정질 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0968]

단계 2: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 혼합물을 MeCN으로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-20% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(12 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(714 mg, 2.65 mmol, 95% 순도), 비스-(피나콜레이토)디보론(851 mg, 3.35 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(31.4 mg, 0.140 mmol), XPhos(134 mg, 0.279 mmol), 및 포타슘 아세테이트(822 mg, 8.38 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(868 mg, 2.43 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.70 min에서 *m/z* 292 (M+H-C₄H₈)⁺, 370 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) (2개의 회전 이성체) δ 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 1.61 - 1.32 (m, 24H).

[0969]

단계 3: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 75 °C에서 3 일 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(866 mg, 4.49 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(1.56 g, 4.49 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(519 mg, 0.449 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(5.05 ml, 10.1 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(922 mg, 2.32 mmol, 95% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.50 min에서 *m/z* 322 (M+H-C₄H₈)⁺, 400 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) (2개의 회전 이성체) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 12H).

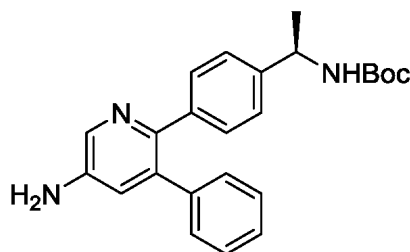
[0970]

단계 4: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(20 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(921 mg, 2.44 mmol), 페닐보론산(297 mg, 2.44 mmol), 2 M Na₂CO₃(aq)(2.74 ml, 5.48 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(282 mg, 0.244 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(813 mg, 1.82 mmol, 94% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 5H), 4.76 (br s, 1H), 1.41 (br s, 12H).

[0971]

단계 5: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(50 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 4의 산물(800 mg, 1.79 mmol, 94% 순도), 철 분말(1.07 g, 19.1 mmol), 및 NH₄Cl(122 mg, 2.29 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(746 mg, 1.79 mmol, 93% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 *m/z* 390 (M+H)⁺.

[0972] 중간체 6: *tert*-부틸 (*R*)-(1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트



[0973]

[0974] 단계 1: (*R*)-*tert*-부틸 (1-(4-클로로페닐)에틸)카바메이트: 중간체 5 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(25 ml) 중의 (*R*)-1-(4-클로로페닐)에탄아민(2.25 ml, 16.1 mmol) 및 Boc_2O (4.21 g, 19.3 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(3.47 g, 12.9 mmol, 95% 순도)을 백색 결정질 고체로서 분리하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0975]

단계 2: (*R*)-*tert*-부틸 (1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 혼합물을 MeCN으로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(20 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(1.5 g, 2.65 mmol, 95% 순도), 비스-(피나콜레이트)디보론(1.79 g, 7.04 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(66 mg, 0.293 mmol), XPhos(246 mg, 0.514 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.73 g, 17.6 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.8 g)을 황색 오일로서 분리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0976]

단계 3: (*R*)-*tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(20 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(1 g, 5.18 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(1.8 g), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(599 mg, 0.518 mmol), 및 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (5.83 ml, 11.7 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.12 g, 2.65 mmol, 90% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.55 min에서 m/z 322 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$.

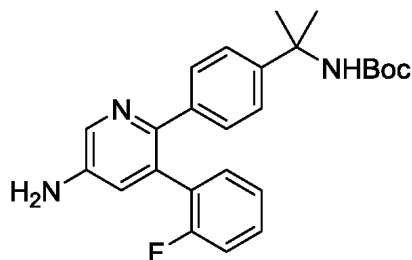
[0977]

단계 4: (*R*)-*tert*-부틸 (1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 90 °C에서 밤새 가열한 후에 혼합물을 105 °C에서 추가로 24 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(600 mg, 1.43 mmol, 90% 순도), 페닐보론산(194 mg, 1.59 mmol), 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (1.79 ml, 3.57 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(184 mg, 0.159 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(632 mg, 1.42 mmol, 94% 순도)을 황색 포말로서 얻었다. LCMS(방법 1): 2.64 min에서 m/z 364 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$, 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 442 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 7H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (br s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 1.35 (br s, 9H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 화합물은 6% w/w 잔류 EtOAc를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0978]

단계 5: (*S*)-*tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 2 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(30 ml) 및 물(3 ml) 중의 상기 단계 4의 산물(626 mg, 1.40 mmol, 94% 순도), 철 분말(834 mg, 14.9 mmol), 및 NH_4Cl (96 mg, 1.79 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(566 mg, 1.34 mmol, 92% 순도)을 황색 포말로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.64 min에서 m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0979] 중간체 7: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트



[0980]

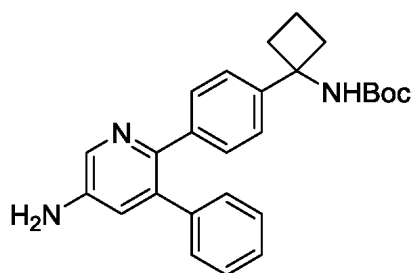
[0981] 단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(3-(2-플루오로페닐)-5-니트로피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 4 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(15 ml) 중의 중간체 2 단계 3의 반응으로부터의 산물(155 mg, 0.396 mmol), 2-플루오로페닐보론산(69.2 mg, 0.494 mmol), 2 M Na₂CO₃(aq)(445 μ l, 0.890 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(45.7 mg, 0.040 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(141 mg, 0.281 mmol, 90% 순도)을 무색 검으로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.76 min에서 m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 8H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.02 (s, 9H, 부수적 피크).

[0982]

단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 90 °C에서 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(50 ml) 물(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(141 mg, 0.281 mmol, 90% 순도), 철 분말(179 mg, 3.21 mmol), 및 NH₄Cl(22.3 mg, 0.418 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(98 mg, 0.209 mmol, 90% 순도)을 연황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.69 min에서 m/z 422 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.52 (br s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.01 (br s, 9H, 부수적 피크).

[0983]

중간체 8: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트



[0984]

[0985] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: *tert*-부틸 (1-(4-브로모페닐)사이클로부틸)카바메이트(10.0 g, 30.7 mmol), 비스-(피나콜레이토)디보론(9.34 g, 36.8 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.344 g, 1.53 mmol), X-Phos(1.47 g, 3.07 mmol), 및 포타슘 아세테이트(9.03 g, 92 mmol)를 MeCN(120 ml) 중에 합하였다. 용기를 N₂로 10 min 동안 피징한 후에 75 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 MeCN으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 연황색 고체를 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(220 g 카트리지, 0-20% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(8.91 g, 23.9 mmol)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이는 분석 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[0986]

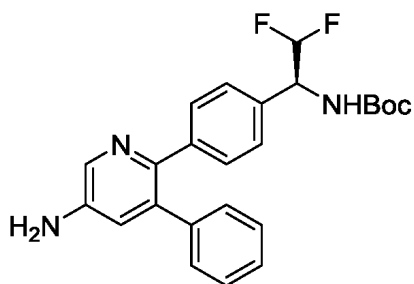
단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(100 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(4.35 g, 22.5 mmol), 상기 단계 1로부터의 산물(8.41 g, 22.5 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.60 g, 2.25 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(25.3 ml, 50.7 mmol)의 반응으

로부터 표제 화합물(5.92 g, 13.2 mmol, 90% 순도)을 황색 오일로서 단리하였으며, 이는 정치시에 결정화되었다. HPLC(방법 1): R_T 2.75 min. 재료는 소량의 트리페닐포스핀 옥사이드를 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[0987] 단계 3: *tert*-부틸 (1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(100 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(5.41 g, 12.0 mmol, 90% 순도), 페닐보론산(2.04 g, 16.7 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(773 mg, 0.669 mmol), 및 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (15.1 ml, 30.1 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(4.82 g, 10.6 mmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.93 min에서 m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0988] 단계 4: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(150 ml) 및 물(15 ml) 중의 상기 단계 3의 산물(4.82 g, 10.6 mmol, 98% 순도), 철 분말(6.04 g, 108 mmol), 및 NH_4Cl (694 mg, 13.0 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(4.37 g, 10.3 mmol, 98% 순도)을 크림색 고체(cream solid)로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.77 min에서 m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H, 주요 피크), 7.36 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.06 (m, 6H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.59 (br s, 2H), 2.42 - 2.21 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 1H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.11 (br s, 9H, 부수적 피크).

[0989] 중간체 9: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-2,2-디플루오로에틸)카바메이트



[0990]

[0991] 단계 1: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)카바메이트: THF(5 ml) 중의 (S)-1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에탄아민 하이드로클로라이드(385 mg, 1.69 mmol, 문헌[*Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44, 5882]에 따라 제조)의 용액을 Et_3N (247 μl , 1.77 mmol)에 이어서 Boc_2O (387 mg, 1.77 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2×20 ml) 및 DCM(20 ml)으로 순차적으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(463 mg)을 연분홍색 고체로서 제공하였다. 산물은 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[0992] 단계 2: (S)-*tert*-부틸 (2,2-디플루오로-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 혼합물을 MeCN으로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-20% EtOAc /이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(12 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(459 mg), 비스-(피나콜레이토)디보론(479 mg, 1.89 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(17.7 mg, 0.079 mmol), XPhos(75 mg, 0.157 mmol), 및 포타슘 아세테이트(463 mg, 4.72 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(421 mg, 1.04 mmol, 95% 순도)을 무색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.71 min에서 m/z 328 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

[0993] 단계 3: (S)-*tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)-2,2-디플루오로에틸)카바메이트: 반응 혼합

물을 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(7 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(210 mg, 1.09 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(417 mg, 1.09 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(126 mg, 0.109 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.23 ml, 2.46 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(347 mg, 0.813 mmol, 97% 순도)을 황색 오일로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.55 min에서 m/z 358 (M+H-C₄H₉)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.06 (td, J = 55.2, 1.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.06 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0994]

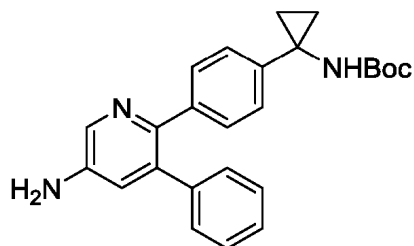
단계 4: (S)-tert-부틸 (2,2-디플루오로-1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 상기 단계 3으로부터의 산물(345 mg, 0.808 mmol, 97% 순도), 페닐보론산(122 mg, 1.00 mmol), 2 M Na₂CO₃(aq)(938 μl, 1.88 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(96 mg, 0.083 mmol)을 디옥산(5 ml) 중에 합하였다. 용기를 N₂ 로 퍼징한 후, 75 °C에서 3 일 동안, 이어서 90 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 부가적인 페닐보론산(50 mg, 0.410 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(50 mg, 0.043 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 4 h 동안 가열하였다. 부가적인 페닐보론산(50 mg, 0.410 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(50 mg, 0.043 mmol), 및 1 M Na₂CO₃(aq)(938 μl, 0.938 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하고 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지를, 10-40% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(307 mg, 0.627 mmol, 93% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.75 min에서 m/z 400 (M+H-C₄H₉)⁺, 456 (M+H)⁺.

[0995]

단계 5: (S)-tert-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-2,2-디플루오로에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 2 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(20 ml) 및 물(2 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(306 mg, 0.624 mmol, 93% 순도), 철 분말(375 mg, 6.71 mmol), 및 NH₄Cl(43.1 mg, 0.805 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(289 mg, 0.618 mmol, 91% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.70 min에서 m/z 426 (M+H)⁺.

[0996]

중간체 10: tert-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트



[0997]

[0998]

단계 1: tert-부틸 (1-(4-브로모페닐)사이클로프로필)카바메이트: DCM(10 ml) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판아민(1.00 g, 4.72 mmol)의 교반 중인 용액을 Boc₂O(1.08 g, 4.95 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액을 DCM(20 ml)으로 희석하고, 염수(20 ml)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(1.43 g, 4.50 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.22 (br s, 1H, 주요 피크), 5.01 (br s, 1H, 부수적 피크), 1.43 (br s, 9H), 1.32 - 1.11 (m, 4H).

[0999]

단계 2: tert-부틸 (1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(1.43 g, 4.50 mmol, 98% 순도), 비스-(피나콜레이트)디보론(1.39 g, 5.48 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.051 g, 0.229 mmol), X-Phos(0.219 g, 0.457 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.35 g, 13.7 mmol)를 용기 내에서 합하고, 이를 3회 진공화하고 N₂로 퍼징하였다. MeCN(25 ml)을 첨가하고 용기를 N₂ 로 퍼징한 후에 80 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM(20 ml)으로 희석하고 DCM(3×20 ml)으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80 g 카트리지를, 0-25%

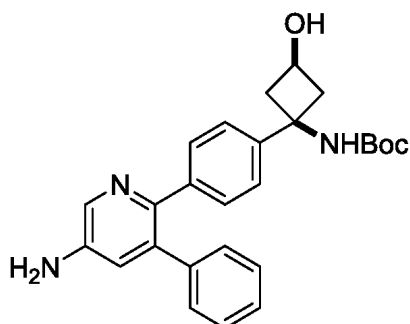
EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.46 g, 3.91 mmol, 96% 순도)을 크림색 분말로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 21H), 1.17 - 1.10 (m, 4H).

[1000] 단계 3: *tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(505 mg, 2.62 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(941 mg, 2.52 mmol, 96% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(303 mg, 0.262 mmol), 및 Na_2CO_3 (694 mg, 6.55 mmol)를 디옥산(20 ml) 및 물(5 ml) 중에 합하였다. 용기를 N_2 로 퍼징하고 50 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물(5 ml)로 희석하고 60 °C에서 4 h 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하여 대부분의 디옥산을 제거하고 잔류물을 EtOAc(100 ml)와 염수(50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(585 mg, 1.43 mmol, 95% 순도)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H, 주요 피크), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.41 (br s, 9H, 주요 피크), 1.28 (br s, 9H, 부수적 피크), 1.24 - 1.18 (m, 4H).

[1001] 단계 4: *tert*-부틸 (1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 상기 단계 3으로부터의 산물(585 mg, 1.43 mmol, 95% 순도), 페닐보론산(229 mg, 1.88 mmol), Na_2CO_3 (358 mg, 3.38 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(173 mg, 0.150 mmol)을 디옥산(8 ml) 및 물(1.5 ml) 중에 합하였다. 용기를 N_2 로 퍼징하고 90 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후에 EtOAc(50 ml)와 염수(50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(411 mg, 0.933 mmol, 98% 순도)을 황색 포말로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.81 min에서 m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1002] 단계 5: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: IPA(20 ml) 및 물(2 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(411 mg, 0.933 mmol, 98% 순도), 철 분말(532 mg, 9.53 mmol), 및 NH_4Cl (56.0 mg, 1.048 mmol)의 교반 중인 현탁액을 환류 하에 90 min 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 IPA로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH_3/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(355 mg, 0.866 mmol, 98% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.71 min에서 m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1003] 중간체 11: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트



[1004]

[1005] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 혼합물을 MeCN으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(80 g 카트리지, 20-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(50 ml) 중의 *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-브로모페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트(1.7 g, 4.97 mmol, 제W02009148916호에 따라 제조), 비스-(피나콜레이토)디보론(1.51 g, 5.96 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(56 mg, 0.248 mmol), XPhos(238 mg, 0.497 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.46 g, 14.9 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.16 g)을 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 추가의 정제

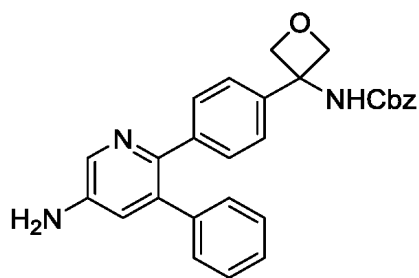
없이 후속 반응에 사용되었다.

[1006] 단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트: 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(40 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(575 mg, 2.98 mmol), 상기 단계 1로부터의 산물(417 mg), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(344 mg, 0.298 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(3.35 ml, 6.70 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(597 mg, 1.28 mmol, 90% 순도)을 베이지색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.19 min에서 m/z 364 (M+H-C₄H₈)⁺.

[1007] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(310 mg, 0.664 mmol, 90% 순도), 페닐보론산(113 mg, 0.923 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(43 mg, 0.037 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(0.831 ml, 1.66 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(252 mg, 0.535 mmol, 98% 순도)을 연황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.40 min에서 m/z 406 (M+H-C₄H₈)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, 주요 피크), 7.55 (s, 1H, 부수적 피크), 7.43 - 7.24 (m, 9H), 5.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.11 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1008] 단계 4: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트: 혼합물을 환류 하에 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(10 ml) 및 물(1 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(250 mg, 0.531 mmol, 98% 순도), 철 분말(303 mg, 5.42 mmol), 및 NH₄Cl(35 mg, 0.650 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(206 mg, 0.468 mmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.43 min에서 m/z 432 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H, 주요 피크), 7.46 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.06 (m, 6H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.49 (br s, 2H), 5.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.31 (s, 9H, 주요 피크), 1.12 (s, 9H, 부수적 피크).

[1009] 중간체 12: 벤질 (3-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트



[1010]

[1011] 단계 1: 벤질 (3-(4-브로모페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: DCM(10 ml) 중의 3-(4-브로모페닐)옥세탄-3-아민 하이드록로라이드(1.05 g, 3.97 mmol)의 교반 중인 현탁액을 DIPEA(1.46 ml, 8.34 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 10 min 동안 교반한 후에 CbzCl(0.595 ml, 4.17 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 추가로 3 h 동안 교반한 후에 DCM(20 ml)으로 희석하고 0.5 M HCl(aq)(20 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml), 및 염수(20 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시키고 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-35% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 3.93 mmol, 95% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.25 min에서 m/z 363 (M+H)⁺, 361 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

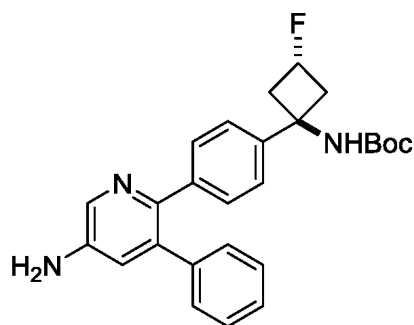
[1012] 단계 2: 벤질 (3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 혼합물을 DCM으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과한 후에 진공 중에 농축한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(20 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(1.39 g, 3.64 mmol, 95% 순도), 비스-(피나콜레이토)디보론(1.17 g, 4.60 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(43 mg, 0.192 mmol), XPhos(184 mg, 0.384 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.13 g, 11.5 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.55 g)을 연황색 오일로서 단리하였다. 잔류물을 DCM(30 ml)에 재용해시키고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, (약 5 ml)의 최종 부피까지 진공 중에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-75% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1013] 단계 3: 벤질 (3-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하고, 워크-업한 후에 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 2회 부분적으로 정제한 점을 제외하고는, 중간체 3 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(30 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(731 mg, 3.79 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(1.55 g), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(438 mg, 0.379 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(4.26 ml, 8.52 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.12 g, 1.12 mmol, 44% 순도)을 황색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.39 min에서 m/z 440 (M+H)⁺, 438 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.27 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H). 화합물은 34% w/w 피나콜, 15% w/w EtOAc, 및 7% w/w 트리페닐포스핀 옥사이드를 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1014] 단계 4: 벤질 (3-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(20 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(1.12 g, 1.12 mmol, 44% 순도), 페닐보론산(388 mg, 3.18 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(294 mg, 0.255 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(2.86 ml, 5.73 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(702 mg, 1.09 mmol, 75% 순도)을 연황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.59 min에서 m/z 482 (M+H)⁺, 480 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.20 (m, 14H), 5.02 (s, 2H), 4.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H). 화합물은 14% w/w 피나콜을 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1015] 단계 5: 벤질 (3-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(50 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(702 mg, 1.09 mmol, 75% 순도), 철 분말(814 mg, 14.6 mmol), 및 NH₄Cl(84 mg, 1.56 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(536 mg, 1.06 mmol, 89% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.10 (m, 14H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H). 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1016] 중간체 13: tert-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트



[1017]

[1018] 단계 1: 트랜스-5-(4-클로로페닐)-2-옥사-4-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-온: tert-부탄올(120 ml) 및 디옥산

(120 ml) 중의 트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실산(6.57 g, 29.0 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조) 및 Et₃N(4.04 ml, 29.0 mmol)의 교반 중인 용액을 디페닐포스포릴 아자이드(6.25 ml, 29.0 mmol)로 5 min에 걸쳐 점적 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80 °C에서 2.5 h 동안 가열한 후에 RT로 냉각시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(200 ml)로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)로 세척하였다. 상을 분리하고 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(400 ml)으로 희석하고, 염수(100 ml)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 유기 상을 여과하고, 진공 중에 농축하여 백색 고체를 제공하였다. 이 고체를 EtOAc(40 ml)로 분쇄하고 EtOAc(2×5 ml)로 세척하면서 여과한 후, 40 °C에서 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(4.62 g, 19.6 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 4.94 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 2H, DMSO-*d*₆에 의해 불분명함), 2.01 (dd, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 2H).

[1019]

단계 2: 트랜스-3-아미노-3-(4-클로로페닐)사이클로부탄올: 4 M KOH(aq)(258 ml, 1.03 mol)를 함유하는 IPA(260 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(4.62 g, 19.6 mmol, 95% 순도)의 교반 중인 용액을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 진공 중에 용매를 제거하고 잔류물을 CHCl₃(150 ml)와 염수(100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 염수(100 ml)로 세척한 후에 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(3.81 g, 17.4 mmol, 90% 순도)을 점착성 연갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.01 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H).

[1020]

단계 3: tert-부틸 (트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 2로부터의 산물(3.81 g, 17.4 mmol, 90% 순도) 및 Et₃N(10.8 ml, 77 mmol)의 혼합물을 THF(60 ml)에 용해시키고 Boc₂O(6.71 ml, 28.9 mmol)로 나누어 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 2 h 동안 교반한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(80 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml) 사이에 분배하고 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 황색 오일을 제공하였으며, 이는 정치시에 부분적으로 결정화되었다. 잔류물을 DCM으로 분쇄하고 여과하여 표제 화합물(2.39 g, 7.23 mmol, 90% 순도)을 크림색 고체로서 제공하였다. 여액을 컬럼 크로마토그래피(120 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.70 g, 5.42 mmol, 95% 순도)의 추가적인 회분(batch)을 크림색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 3H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.15 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1021]

단계 4: tert-부틸 (트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 무수 DCE(5 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(500 mg, 1.60 mmol, 95% 순도)의 용액을 엑스탈플루오르(XtalFluor) E®(769 mg, 3.36 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 트리에틸아민 트리아이드로플루오라이드(547 μl, 3.36 mmol)로 처리하고, 용기를 N₂로 퍼징하고, RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)에 붓고 DCM(3×50 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(1×50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(175 mg, 0.526 mmol, 90% 순도)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (br s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (dp, *J* = 56.5, 6.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.15 (br s, 9H, 부수적 피크). 동일한 규모로 추가적인 반응을 실행하여 표제 화합물(230 mg, 0.690 mmol, 90% 순도)을 제공하였다. 후속 반응에 사용하기 위하여 재료를 합하였다.

[1022]

단계 5: tert-부틸 (트랜스-3-플루오로-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열한 후에 DCM으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제한 점을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(10 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(400 mg), 비스-(피나콜레이트)디보론(508 mg, 2.00 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(18.7 mg, 0.083 mmol), XPhos(80

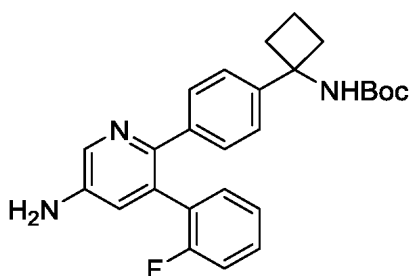
mg, 0.167 mmol), 및 포타슘 아세테이트(491 mg, 5.00 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(457 mg)을 백색 고체로서 분리하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1023] 단계 6: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하고 워크-업한 후에 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제한 점을 제외하고는, 중간체 3 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(30 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(222 mg, 1.15 mmol), 상기 단계 5로부터의 산물(450 mg), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(133 mg, 0.115 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.29 ml, 2.59 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(195 mg)을 황색 고체로서 분리하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1024] 단계 7: *tert*-부틸 (트랜스-3-플루오로-1-(4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 6으로부터의 산물(190 mg), 페닐보론산(68.6 mg, 0.563 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(52.0 mg, 0.045 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(507 μ l, 1.01 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(130 mg, 0.252 mmol, 90% 순도)을 연황색 포말로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H, 주요 피크), 7.47 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.42 - 7.14 (m, 9H), 5.20 (dp, *J* = 56.6, 6.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.79 (m, 2H), 2.53 - 2.35 (m, 2H, DMSO-*d*₆에 의해 불분명함), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.12 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1025] 단계 8: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 3 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(30 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 7로부터의 산물(130 mg, 0.252 mmol, 90% 순도), 철 분말(157 mg, 2.80 mmol), 및 NH₄Cl(16.1 mg, 1.08 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(100 mg, 0.208 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.20 - 7.05 (m, 6H), 6.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.18 (dp, *J* = 56.3, 6.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.75 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.12 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1026] 중간체 14: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트

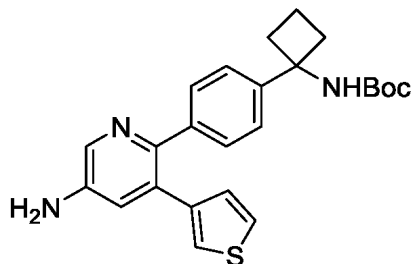


[1027]

[1028] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(3-(2-플루오로페닐)-5-니트로피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 4 h 동안 가열하고 정제한 후에 적절한 분획을 MeOH 중에 합하고 진공 중에 농축한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 8 단계 2의 산물(300 mg, 0.743 mmol), (2-플루오로페닐)보론산(130 mg, 0.929 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(86 mg, 0.074 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(836 μ l, 1.67 mmol)를 디옥산(15 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(245 mg, 0.386 mmol, 73% 순도)을 황색 포말로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.81 min에서 m/z 464 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 17.6, 1.1 Hz, 1H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 1H), 1.34 (s, 9H, 주요 피크), 1.13 (s, 9H, 부수적 피크). 화합물은 14% w/w 트리페닐포스핀 옥사이드 및 13% w/w MeOH를 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1029] 단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 90 °C에서 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(50 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(245 mg, 0.386 mmol, 73% 순도), 철 분말(295 mg, 5.29 mmol), 및 NH₄Cl(30.4 mg, 0.569 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(179 mg, 0.372 mmol, 90% 순도)을 연황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.75 min에서 m/z 434 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.03 (m, 9H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 4H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 1H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.07 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1030] 중간체 15: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트

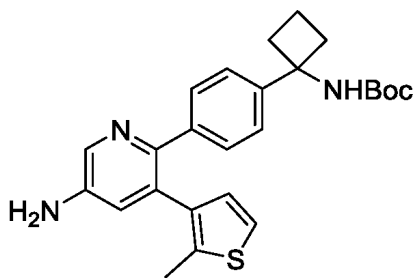


[1031]

[1032] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(5-니트로-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 8 단계 2의 산물(250 mg, 0.619 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(티오펜-3-일)-1,3,2-디옥사보롤란(163 mg, 0.774 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(36 mg, 0.031 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(696 μl, 1.39 mmol)를 디옥산 (6 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(250 mg, 0.526 mmol, 95% 순도)을 황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.88 min에서 m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H, 주요 피크), 7.56 - 7.45 (m, 1H 및 1H 부수적 피크), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 1H), 1.34 (br s, 9H, 주요 피크), 1.15 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1033] 단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(10 ml) 및 물(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(248 mg, 0.522 mmol, 95% 순도), 철 분말(307 mg, 5.49 mmol), 및 NH₄Cl(35 mg, 0.659 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(215 mg, 0.485 mmol, 95% 순도)을 연황색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.78 min에서 m/z 422 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H, 주요 피크), 7.43 - 7.37 (m, 1H 및 1H 부수적 피크), 7.31 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 1H), 1.34 (br s, 9H, 주요 피크), 1.16 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1034] 중간체 16: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(2-메틸티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트



[1035]

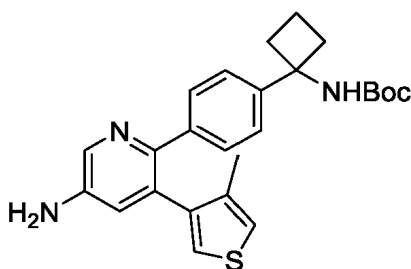
[1036] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(3-(2-메틸티오펜-3-일)-5-니트로피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 여과에서 유리 미세섬유 필터 대신에 셀라이트®를 사용한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 8 단계 2의 산물(300 mg, 0.743 mmol), (2-메틸티오펜-3-일)보론산(127 mg, 0.891 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(86 mg, 0.074 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(836 μ l, 1.67 mmol)를 디옥산(5 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(290 mg, 0.623 mmol)을 황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H, 주요 피크), 7.45 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 2.05 - 1.86 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.14 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1037]

단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(2-메틸티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 중간체 3 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(30 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(290 mg, 0.623 mmol), 철 분말(348 mg, 6.23 mmol), 및 NH₄Cl(35.9 mg, 0.670 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(215 mg, 0.445 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.76 min에서 *m/z* 436 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H, 주요 피크), 7.36 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.43-2.25 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.32 (s, 9H, 주요 피크), 1.14 (s, 9H, 부수적 피크).

[1038]

중간체 17: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트



[1039]

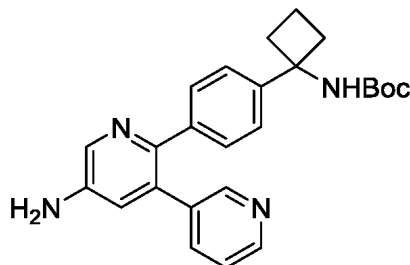
[1040] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(3-(4-메틸티오펜-3-일)-5-니트로피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 여과에서 유리 미세섬유 필터 대신에 셀라이트®를 사용한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 8 단계 2의 산물(250 mg, 0.619 mmol), (4-메틸티오펜-3-일)보론산(105 mg, 0.743 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(71.5 mg, 0.062 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(696 μ l, 1.39 mmol)를 디옥산(5 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(187 mg)을 황색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1041]

단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 중간체 3 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(30 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물

(185 mg), 철 분말(222 mg, 3.97 mmol), 및 NH_4Cl (22.9 mg, 0.428 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(133 mg, 0.275 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.33 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 4H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.12 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1042] 중간체 18: tert-부틸 (1-(4-(5-아미노-[3,3'-비피리딘]-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트

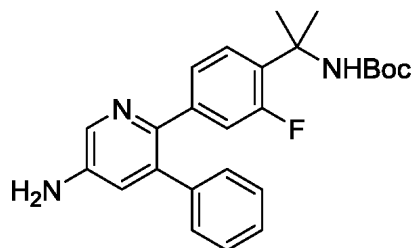


[1043]

[1044] 단계 1: tert-부틸 (1-(4-(5-니트로-[3,3'-비피리딘]-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하고 여과에서 유리 미세섬유 필터 대신에 셀라이트®를 사용한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 8 단계 2의 산물(250 mg, 0.619 mmol), 피리딘-3-일보론산(76 mg, 0.619 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(36 mg, 0.031 mmol), 및 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (696 μl , 1.39 mmol)를 디옥산(4 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(225 mg, 0.494 mmol, 98% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.36 min에서 m/z 447.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.8$, 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H, 주요 피크), 7.42 (br s, 1H, 부수적 피크), 7.39 (dd, $J = 7.8$, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.11 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1045] 단계 2: tert-부틸 (1-(4-(5-아미노-[3,3'-비피리딘]-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 1 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 3 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(5 ml) 및 물(0.5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(223 mg, 0.489 mmol, 98% 순도), 철 분말(279 mg, 4.39 mmol), 및 NH_4Cl (32 mg, 0.599 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(195 mg, 0.495 mmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.46 (dd, $J = 4.8$, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.24 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 4H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 1H), 1.33 (br s, 9H, 주요 피크), 1.11 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1046] 중간체 19: tert-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)프로판-2-일)카바메이트



[1047]

[1048] 단계 1: 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)프로판-2-아민: Et_2O (100 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴(6.00

g, 30.0 mmol)의 용액을 메틸마그네슘 브로마이드(30.0 ml, 90.0 mmol, Et₂O 중의 3 M 용액)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 30 min 동안 교반한 후에 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(8.79 ml, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 18 h 동안 가열한 후, 0 °C로 냉각시키고 10% NaOH(aq)(50 ml)로 천천히 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반한 후에 5% Na₂CO₃(aq)(200 ml)로 희석하고 Et₂O(3×200 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 진공 중에 농축하고 잔류물을 1 M HCl(aq)과 Et₂O 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 Et₂O(100 ml)로 세척하였다. 이어서, 수성 상을 0 °C로 냉각시키고, 20% NaOH(aq)의 첨가에 의해 염기성화한 후, Et₂O(3×200 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(4.43 g, 18.1 mmol, 95% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (dd, *J* = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.39 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H).

[1049] 단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-브로모-2-플루오로페닐)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 2 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(100 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(4.43 g, 18.1 mmol, 95% 순도)과 Et₃N(2.79 ml, 20.0 mmol) 및 Boc₂O(4.37 g, 20.0 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(3.30 g, 9.64 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.63 min에서 *m/z* 276 (M+H-C₄H₈)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.41 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 1.34 (s, 9H, 주요 피크), 1.10 (s, 9H, 부수적 피크).

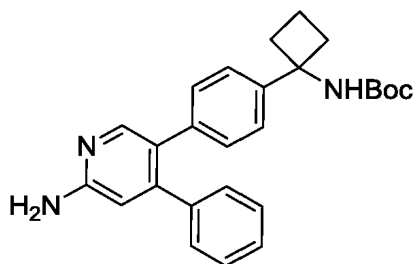
[1050] 단계 3: *tert*-부틸 (2-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(40 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(2.30 g, 6.71 mmol), 비스-(피나콜레이트)디보론(2.11 g, 8.31 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(78 mg, 0.346 mmol), XPhos(331 mg, 0.692 mmol), 및 포타슘 아세테이트(2.04 g, 20.8 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.46 g, 3.66 mmol, 95% 순도)을 점착성 황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 12.8, 1.2 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.45 - 0.88 (m, 21H).

[1051] 단계 4: *tert*-부틸 (2-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 80 °C에서 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(20 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(344 mg, 1.78 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(710 mg, 1.78 mmol, 95% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.206 mg, 0.178 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(2.01 ml, 4.01 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(477 mg, 1.14 mmol, 98% 순도)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.68 min에서 *m/z* 354 (M+H-C₄H₈)⁺.

[1052] 단계 5: *tert*-부틸 (2-(2-플루오로-4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 4로부터의 산물(380 mg, 0.908 mmol, 98% 순도), 4,4,5,5-테트라메틸-2-페닐-1,3,2-디옥사보롤란(237 mg, 1.16 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(107 mg, 0.093 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.04 ml, 2.09 mmol)를 디옥산(15 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(355 mg, 0.747 mmol, 95% 순도)을 연황색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.86 min에서 *m/z* 396 (M+H-C₄H₈)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 6.93 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.33 (s, 9H, 주요 피크), 1.09 (s, 9H, 부수적 피크).

[1053] 단계 6: *tert*-부틸 (2-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(23 ml) 및 물(2 ml) 중의 상기 단계 5로부터의 산물(350 mg, 0.744 mmol, 95% 순도), 철 분말(433 mg, 7.75 mmol), 및 NH₄Cl(53.9 mg, 1.01 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(265 mg, 0.604 mmol, 96% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.81 min에서 *m/z* 422 (M+H)⁺.

[1054] 중간체 20: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트



[1055]

[1056] 단계 1: 벤질 (4-브로모피리딘-2-일)카바메이트: THF(40 ml) 중의 4-브로모피리딘-2-아민(4 g, 23.1 mmol)의 교반 중인 용액을 LiHMDS(48.6 ml, 48.6 mmol, THF 중의 1 M)로 처리하였다. 15 min 후에 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, THF(40 ml) 중의 CbzCl(3.80 ml, 26.6 mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고 잔류물을 EtOAc(100 ml)와 0.1 M HCl(100 ml) 사이에 분배하였다. 생성된 침전을 EtOAc로 행구면서 여과에 의해 수집하고, 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(3.43 g, 10.9 mmol, 98% 순도)을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.37 min에서 m/z 308 (M+H)⁺.

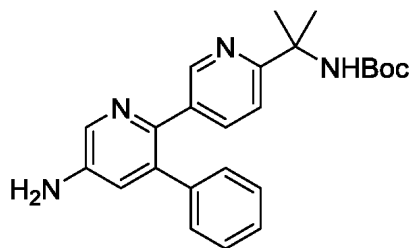
[1057] 단계 2: 벤질 (4-페닐피리딘-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(100 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(3.43 g, 10.9 mmol, 98% 순도), 페닐보론산(1.50 g, 12.3 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.29 g, 1.12 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(11.2 ml, 22.3 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(3.02 g, 9.82 mmol, 99% 순도)을 연갈색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.37 min에서 m/z 305 (M+H)⁺.

[1058] 단계 3: 벤질 (5-브로모-4-페닐피리딘-2-일)카바메이트: DCM(100 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(3.02 g, 9.82 mmol, 99% 순도)의 교반 중인 용액을 어두운 곳에서 NBS(1.94 g, 10.9 mmol)로 밤새 처리하였다. 부가적인 NBS(0.5 g, 2.81 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 RT에서 추가로 3 일 동안 어두운 곳에서 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH(3×100 ml)로 분쇄하고, 생성된 고체를 MeOH로 행구면서 여과하고, 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(3.50 g, 9.04 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.78 min에서 m/z 384 (M+H)⁺.

[1059] 단계 4: 벤질 (5-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 후에 추가로 24 h 동안 환류 하에 가열하기 전에 부가적인 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.935 g, 0.809 mmol) 및 2 M Na₂CO₃(aq)(9.10 ml, 18.20 mmol)로 처리한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(200 ml) 중의 중간체 8 단계 1의 산물(3.17 g, 8.49 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(3.1 g, 8.09 mmol, 99% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.935 g, 0.809 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(9.10 ml, 18.20 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(2.26 g, 4.07 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 3.05 min에서 m/z 550 (M+H)⁺.

[1060] 단계 5: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 4로부터의 산물(2.26 g, 4.07 mmol, 99% 순도)을 EtOH(50 ml)와 THF(50 ml)의 혼합물에 용해시키고 용기를 N₂로 퍼징하였다. 팔라듐(1.75 g, 탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)을 첨가하고 용기를 N₂로 추가로 퍼징하였다. 이어서, 용기를 H₂로 퍼징한 후에 RT에서 H₂의 분위기 하에 총 6 일 동안 교반하였다. 이 시간 동안 2회 용기를 N₂로 퍼징하고 H₂ 대기를 다시 채우기 전에 부가적인 팔라듐(1.75 g, 탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)을 첨가하였다. 반응의 종료시에, 용기를 N₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 MeOH(50 ml)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 표제 화합물(1.61 g, 3.80 mmol, 98% 순도)을 암갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.73 min에서 m/z 416 (M+H)⁺.

[1061] 중간체 21: *tert*-부틸 (2-(5-아미노-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-6'-일)프로판-2-일)카바메이트



[1062]

[1063] 단계 1: 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-아민: 톨루엔(50 ml) 중의 5-브로모피콜리노니트릴(1 g, 5.46 mmol)의 교반 중인 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(5.46 ml, 16.4 mmol, Et₂O 중의 3 M)를 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 15 min 동안 교반한 후에 100 °C에서 3 일 동안 가열하였다. 혼합물을 2 M HCl(aq)(20 ml)로 킨칭하였다. 수성 상을 4 M NaOH(aq)(약 25 ml)로 염기성화한 후에 EtOAc(3×100 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(530 mg, 2.22 mmol, 90% 순도)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 2.28-2.03 (br m, 2H), 1.36 (s, 6H).

[1064] 단계 2: *tert*-부틸 (2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-일)카바메이트: THF(60 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(530 mg, 2.46 mmol)과 Et₃N(1.37 ml, 9.86 mmol)의 혼합물을 Boc₂O(858 μl, 3.70 mmol)로 나누어 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 진공 중에 용매를 제거하고 잔류물을 DCM(200 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(200 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 황색 오일을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(507 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

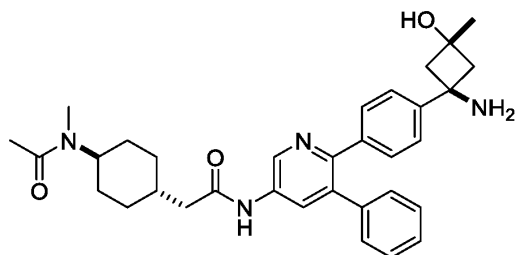
[1065] 단계 3: *tert*-부틸 (2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 10 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(10 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(500 mg), 비스-(피나콜레이트)디보론(483 mg, 1.90 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(17.8 mg, 0.079 mmol), XPhos(76 mg, 0.159 mmol), 및 포타슘 아세테이트(467 mg, 4.76 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(250 mg)을 연황색 고체로서 분리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1066] 단계 4: *tert*-부틸 (2-(3-클로로-5-니트로-[2,3'-비피리딘]-6'-일)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 3 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(30 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(189 mg, 0.982 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(250 mg), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(103 mg, 0.089 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.00 ml, 2.01 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(115 mg, 0.263 mmol, 90% 순도)을 연황색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.37 (s, 9H, 주요 피크), 1.07 (s, 9H, 부수적 피크).

[1067] 단계 5: *tert*-부틸 (2-(5-니트로-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-6'-일)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(111 mg, 255 mmol, 90% 순도), 페닐보론산(43.1 mg, 0.353 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(32.7 mg, 0.028 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(318 μl, 0.636 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(95 mg)을 연황색 포말로서 분리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1068] 단계 6: *tert*-부틸 (2-(5-아미노-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-6'-일)프로판-2-일)카바메이트: 중간체 3 단계 3과 본질적으로 동일한 방법을 사용하여, IPA(30 ml) 및 물(5 ml) 중의 상기 단계 5의 산물(95 mg), 철 분말(129 mg, 2.30 mmol), 및 NH₄Cl(61.6 mg, 1.15 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(60 mg)을 백색 고체로서 분리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1069] 실시예 1: *N*-(6-(4-(*트랜스*-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1070]

[1071] 단계 1: 에틸 2-(*트랜스*-4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세테이트: DCM(100 ml) 중의 에틸 2-(*트랜스*-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(10 g, 45.1 mmol)의 현탁액에 Et₃N(18.9 ml, 135 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 5 min 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각시키고 CbzCl(9.66 ml, 67.7 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(aq)(100 ml)과 DCM(100 ml) 사이에 분배하고 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(2×100 ml)으로 추출하고 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 사이클로헥산으로 분쇄하여 백색 고체(11.5 g)를 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(120 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제한 후에 사이클로헥산으로 추가로 분쇄하여 표제 화합물(7.4 g, 22.9 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.04 (m, 4H).

[1072]

단계 2: 에틸 2-(*트랜스*-4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세테이트: THF(50 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(3.5 g, 10.9 mmol, 99% 순도)의 교반 중인 용액에 소듐 하이드라이드(614 mg, 15.3 mmol, 광유 중의 60% w/w)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 10 min 동안 교반한 후에 요오도메탄(1.37 ml, 21.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOH(2 ml)로 킨칭한 후에 EtOAc(100 ml)로 희석하고 포화 NH₄Cl(aq)(70 ml) 및 1 M HCl(aq)(30 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.85 g, 8.46 mmol, 99% 순도)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (br s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 2H).

[1073]

단계 3: 에틸 2-(*트랜스*-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세테이트: EtOH 중의 상기 단계 2로부터의 산물(6.47 g, 19.4 mmol)의 용액을 팔라듐(1.3 g, 1.22 mmol, 탄소 상의 10% w/w)으로 처리하였다. 용기를 N₂에 이어서 H₂로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 RT에서 H₂ 하에(5 바 압력) 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(3.86 g, 19.0 mmol, 98% 순도)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 2H).

[1074]

단계 4: 에틸 2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(50 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(3.86 g, 19.0 mmol 98% 순도)과 DIPEA(7.44 ml, 42.6 mmol)의 혼합물을 아세트산 무수물(2.01 ml, 21.3 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 수성 상을 DCM(50 ml)으로 추출하고, 유기 상을 합하여 진공 중에 농축하여 표제 화합물(4.52 g)을 무색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1075]

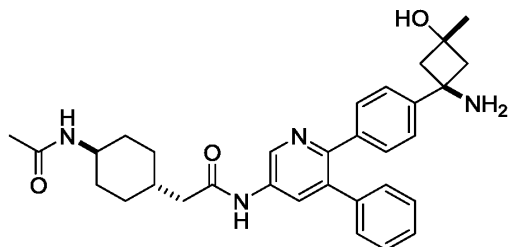
단계 5: 2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트산: THF(30 ml) 및 물(10 ml)중의 상기 단계 4로

부터의 산물(4.52 g)의 교반 중인 용액에 LiOH(1.35 g, 56.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 용액을 1 M HCl(aq)로 산성화하고 EtOAc(3×60 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(3.34 g)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1076] 단계 6: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: THF(2 ml) 중의 중간체 1(50 mg, 0.112 mmol), 상기 단계 5로부터의 산물(47.9 mg), DIPEA(58.8 μ l, 0.337 mmol), 및 HATU(85 mg, 0.224 mmol)의 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 40 °C에서 6 h 동안 가열한 후에 냉각시키고 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)와 EtOAc(15 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc(15 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(64 mg, 0.097 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.99 min에서 293 (M+2H-C₄H₈)²⁺, 321 (M+2H)²⁺.

[1077] 단계 7: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 6으로부터의 산물(64 mg, 0.097 mmol, 97% 순도)을 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA로 처리하고 RT에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(29 mg, 0.053 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 1.65 min에서 m/z 541 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 363 K, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 9H), 4.42 (s, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.48 (s, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.28 - 1.11 (m, 2H).

[1078] 실시예 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드



[1079]

[1080] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세테이트: 반응 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(10 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(1 g, 4.51 mmol), 아세트산 무수물(0.469 ml, 4.96 mmol), 및 DIPEA(1.73 ml, 9.92 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.18 g)을 면상 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1081] 단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트산: 상기 단계 1로부터의 산물(1.18 g)을 THF(10 ml) 및 MeOH(1 ml)에 용해시키고 2 M LiOH(aq)(3.11 ml, 6.23 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 물(2 ml)로 희석하고, 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 생성된 백색 침전을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 수성 상을 EtOAc(2×20 ml)로 추출하고, 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 앞서 단리된 고체와 합하고, 진공 중에 농축하여 표제 화합물(767 mg, 3.48 mmol, 95% 순도)을 면상 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.32 (m, 1H, H₂O에 의해 불분명함), 2.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H),

1.76 (s, 3H), 1.58 (ttt, $J = 10.4, 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 2H).

[1082]

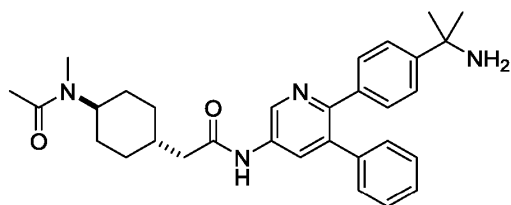
단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: DMF 중의 상기 단계 2로부터의 산물(47 mg, 0.224 mmol, 95% 순도), 중간체 1(70 mg, 0.157 mmol), 및 HATU(119 mg, 0.314 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(138 μ l, 0.786 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 부가적인 HATU(59.7 mg, 0.157 mmol) 및 DIPEA(54.9 μ l, 0.314 mmol)를 첨가하고 추가로 24 h 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)에 붓고 포화 NaHCO_3 (aq)(50 ml), 물(3×50 ml), 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(43 mg, 0.065 mmol, 95% 순도)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.82 min에서 m/z 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.15 (m, 9H), 4.96 (s, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 6H), 1.84-1.67 (m, 8H), 1.39-1.27 (m, 12H), 1.24 - 0.99 (m, 4H).

[1083]

단계 4: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(43 mg, 0.065 mmol, 95% 순도)의 교반 중인 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 톨루엔(10 ml)으로 희석한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(베리안 프랩스타, 워터스 X-브릿지 BEH C18, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 10-40% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(6 mg, 0.011 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.12 min에서 m/z 527 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 526 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.14 (m, 9H), 4.76 (s, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.22-0.99 (m, 4H).

[1084]

실시예 3: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1085]

[1086]

단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml)와 DMF(500 μ l)의 혼합물 중의 중간체 2(40 mg, 0.099 mmol), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(42.3 mg), DIPEA(51.9 μ l, 0.297 mmol), 및 HATU(83 mg, 0.218 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(37.7 mg, 0.059 mmol, 94% 순도)을 베이지색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.29 min에서 m/z 272 ($\text{M}+2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)²⁺, 300 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

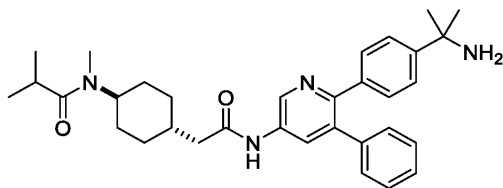
[1087]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA와 상기 단계 1로부터의 산물(37.7 mg, 0.059 mmol, 94% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(21.8 mg, 0.042 mmol, 97% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.80 min에서 m/z 242 ($\text{M}+2\text{H}-\text{NH}_3$)²⁺, 250 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺, 499 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 363 K, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 - 7.10 (m, 9H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.07 - 1.72 (m, 7H), 1.58 (s,

4H), 1.37 (s, 6H), 1.29 - 1.09 (m, 2H).

[1088]

실시예 4: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드



[1089]

[1090]

단계 1: 2-(트랜스-4-((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트산: THF(6 ml), MeOH(0.5 ml, 12.4 mmol), 및 물(1 ml) 중의 실시예 1 단계 2로부터의 산물(536 mg, 1.61 mmol)의 교반 중인 용액에 LiOH(77 mg, 3.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 용액을 1 M HCl(aq)로 산성화하고 EtOAc(3 × 10 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(504 mg, 1.568 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.24 - 1.06 (m, 2H).

[1091]

단계 2: 벤질 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: EtOAc(3 ml) 및 THF(0.5 ml) 중의 중간체 2(291 mg, 0.720 mmol), 상기 단계 1로부터의 산물(200 mg, 0.622 mmol, 98% 순도), 및 Et₃N(548 μl, 3.93 mmol)의 용액을 T3P(1.16 ml, 1.97 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)로 채팅하고 EtOAc(2 × 15 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(226 mg, 0.311 mmol, 95% 순도)을 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.80 min에서 *m/z* 691 (M+H)⁺.

[1092]

단계 3: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: MeOH 중의 상기 단계 2로부터의 산물(225 mg, 0.310 mmol 95% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브(ThalesNano H-cube)® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm 카트리지, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(162 mg, 0.289 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.69 min에서 *m/z* 279 (M+2H)²⁺, 557 (M+H)⁺.

[1093]

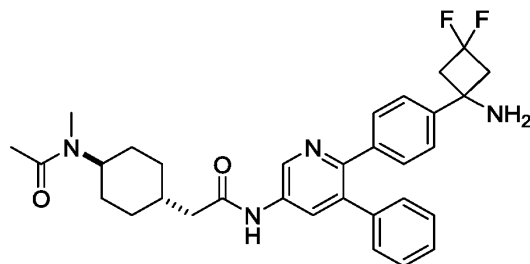
단계 4: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸이소부티르아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: THF(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(28 mg, 0.050 mmol) 및 DIPEA(26.4 μl, 0.151 mmol)의 교반 중인 용액에 이소부티르산 무수물(16.7 μl, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 3 일 동안 가열하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)와 EtOAc(15 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc(15 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물(17.1 mg, 0.026 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.40 min에서 *m/z* 314 (M+2H)²⁺, 627 (M+H)⁺.

[1094]

단계 5: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드: 반응 혼합물을 밤새 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(15 mg, 0.023 mmol, 97% 순도) 및 90%(v/v) TFA의 반응으로부터 표제 화합물(12 mg, 0.021 mmol, 96% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 *m/z* 255.5 (M+2H-NH₃)²⁺, 264 (M+2H)²⁺, 510 (M+2H-NH₃)²⁺, 527 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.46 - 2.26 (m, 5H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.38 (s,

6H), 1.30 - 1.11 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[1095] 실시예 5: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드

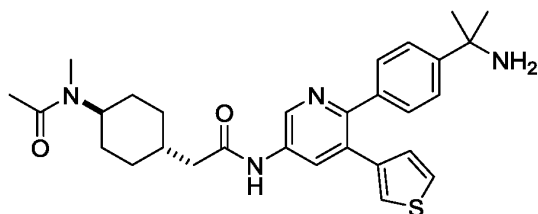


[1096]

[1097] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트: DMF(5 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(26.5 mg) 및 HATU(101 mg, 0.266 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(0.077 μ l, 0.465 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반한 후에 중간체 3(30 mg, 0.066 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (aq)(100 ml)로 희석하고 EtOAc(3 $\times$ 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 물(3 $\times$ 50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(32 mg, 0.046 mmol, 90% 순도)을 갈색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.27 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 - 7.13 (m, 9H), 4.31 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 3.60-3.50 (m, 1H, 부수적 피크), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.97 (s, 3H, 주요 피크), 1.66 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 0.97 (m, 15H).

[1098] 단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(32 mg, 0.046 mmol, 90% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 0.013 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.35 min에서 m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 363 K) δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 9H), 3.01 (m, 1H) (물 피크 하에), 2.87 - 2.62 (m, 5H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.30-1.07 (m, 2H).

[1099] 실시예 6: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

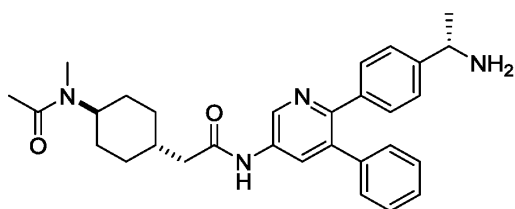


[1100]

[1101] EtOAc(1.5 ml) 중의 중간체 4(50 mg, 91.5 μ mol, 75% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(31.2 mg), 및 Et_3N (0.102 ml, 0.733 mmol)의 혼합물을 T3P(0.216 ml, 0.366 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (aq)(50 ml)로 켄칭하고 EtOAc(2 $\times$ 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 현탁한 후에 TFA(1 ml, 12.98 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후, 진공 중에 농

축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-80% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(25 mg, 0.050 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.32 min에서 m/z 505 ($M+H$)⁺, 503 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.24 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.60-3.48 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.69 - 1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.27 - 1.02 (m, 2H).

[1102] 실시예 7: *N*-(6-(4-((*S*)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

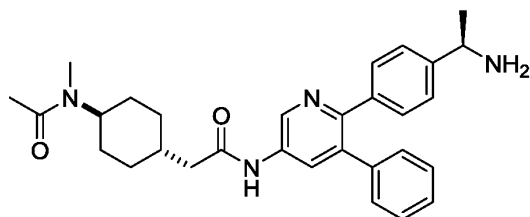


[1103]

[1104] 단계 1: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 중간체 5(50 mg, 0.119 mmol, 93% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(55 mg), DIPEA(67.3 μ l, 0.385 mmol), 및 HATU(98 mg, 0.257 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(69 mg, 0.114 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.20 min에서 m/z 293 ($M+2H$)²⁺.

[1105] 단계 2: *N*-(6-(4-((*S*)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 반응 혼합물을 RT에서 3 h 동안 정치시킨 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(68 mg, 0.114 mmol, 97% 순도) 및 90%(v/v) TFA의 반응으로부터 표제 화합물(12 mg, 0.024 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. 워크 업 후에, 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 산물을 정제하였다. LCMS(방법 2): 1.67 min에서 m/z 234.5 ($M+2H-NH_3$)²⁺, 243 ($M+2H$)²⁺, 485 ($M+H$)⁺; 483 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 363 K) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 8H), 3.97 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.77 (br s, 3H), 2.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (br s, 3H), 1.94 - 1.46 (m, 6H), 1.27 - 1.17 (m, 4H).

[1106] 실시예 8: *N*-(6-(4-((*R*)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



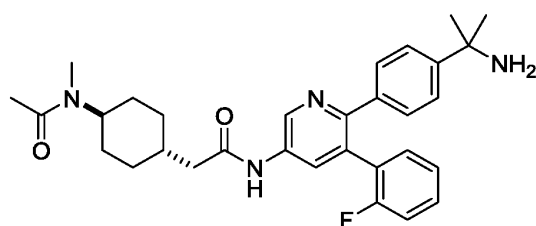
[1107]

[1108] 단계 1: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 후에 40 °C에서 추가로 24 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 중간체 6(50 mg,

0.115 mmol, 92% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(55 mg), DIPEA(67.3 μ l, 0.385 mmol), 및 HATU(98 mg, 0.257 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(66 mg, 0.111 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.24 min에서 m/z 293 (M+2H)²⁺.

[1109] 단계 2: *N*-(6-(4-((*R*)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 반응 혼합물을 2 h 동안 정치시킨 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(58 mg, 0.098 mmol, 98% 순도) 및 90%(v/v) TFA의 반응으로부터 표제 화합물(47 mg, 0.095 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.70 min에서 m/z 234 (M+2H-NH₂)²⁺, 243 (M+2H)²⁺, 485 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.13 (m, 6H), 3.98 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.77 (br s, 3H), 2.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.43 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 2H).

[1110] 실시예 9: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

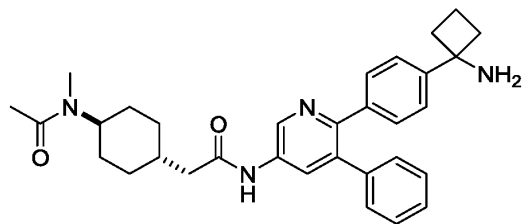


[1111]

[1112] 단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(3-(2-플루오로페닐)-5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: DMF(1 ml) 중의 중간체 7(27.8 mg, 0.130 mmol) 및 HATU(58.6 mg, 0.154 mmol)의 용액을 DIPEA(41.4 μ l, 0.237 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 30 min 동안 교반하였으며, 여기에 실시예 1 단계 5로부터의 산물(50 mg)을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 ml)로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(15 ml), 물(15 ml), 및 염수(15 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 40-70% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(54 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1113] 단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 1로부터의 산물(54 mg)을 DCM(1 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(44 mg, 0.081 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 517 (M+H)⁺, 515 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.32 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.12 (m, 9H), 4.28 - 4.20 (m, 1H, 주요 피크), 3.65 - 3.49 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 부수적 피크), 2.67 (s, 3H, 주요 피크), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.28 - 1.02 (m, 2H).

[1114] 실시예 10: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1115]

[1116]

단계 1: 벤질 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 교반한 점을 제외하고는, 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(3 ml) 및 THF(0.5 ml) 중의 중간체 8(277 mg, 0.668 mmol), 실시예 4 단계 1로부터의 산물(203.9 mg, 0.668 mmol), Et₃N(558 μ l, 4.01 mmol), 및 T3P(1.18 ml, 2.00 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(355 mg, 0.495 mmol, 98% 순도)을 베이지색 고체로서 분리하였다. HPLC(방법 1): R_T 3.72 min.

[1117]

단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 4 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 1의 산물(353 mg, 0.492 mmol, 98% 순도)의 수소화로부터 표제 화합물(228 mg, 0.389 mmol, 97% 순도)을 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.75 min에서 m/z 285 (M+2H)²⁺, 569 (M+H)⁺.

[1118]

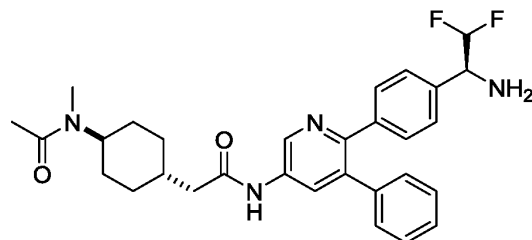
단계 3: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 4 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 아세트산 무수물(13.3 μ l, 0.141 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(40 mg, 0.068 mmol, 97% 순도), 및 DIPEA(36.8 μ l, 0.211 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(5 mg, 8.19 μ mol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.26 min에서 m/z 306 (M+2H)²⁺, 611 (M+H)⁺.

[1119]

단계 4: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 반응 혼합물을 3 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 3으로부터의 산물(5 mg, 8.19 μ mol)의 반응으로부터 표제 화합물(4 mg, 7.22 μ mol, 97% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 511 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 363 K, DMSO-*d*₆) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.94 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 7H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H, 부수적 피크), 3.60 (br s, 1H, 주요 피크), 2.77 (br s, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.74 - 1.44 (m, 5H), 1.33 - 1.08 (m, 2H).

[1120]

실시예 11: *N*-(6-(4-((*S*)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1121]

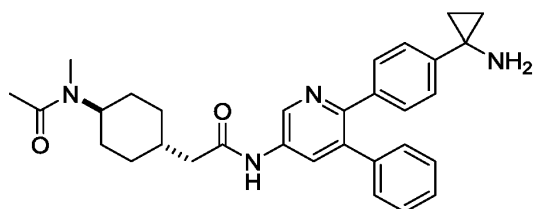
[1122]

단계 1: *tert*-부틸 ((*S*)-2,2-디플루오로-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)에틸)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 중간체 9(51 mg, 0.120 mmol), 실시예 1 단계

5로부터의 산물(40.9 mg), DIPEA(62.8 μ l, 0.360 mmol), 및 HATU(91 mg, 0.240 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(69 mg, 0.109 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.32 min에서 m/z 311 ($M+2H$)²⁺.

[1123] 단계 2: *N*-(6-(4-((*S*)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 1로부터의 산물(69 mg, 0.109 mmol, 98% 순도)을 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 h 동안 정치시켰다. 진공 중에 용매를 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트 중의 30-60% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(30 mg, 0.057 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 2.01 min에서 m/z 261 ($M+2H$)²⁺, 521 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 363 K) δ 9.94 (br s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.06 (m, 9H), 5.91 (td, *J* = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 2.89 - 2.62 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.72 (m, 8H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.26 - 1.12 (m, 2H).

[1124] 실시예 12: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

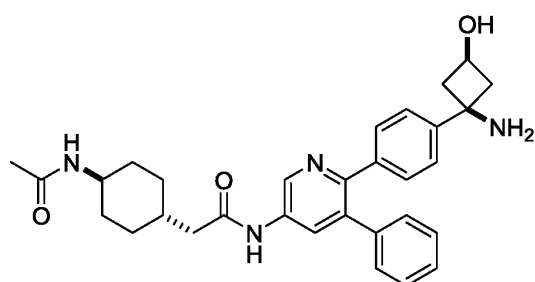


[1125]

[1126] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 24 h 동안 교반한 후에 40 °C에서 밤새 가열한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 중간체 10(50 mg, 0.125 mmol), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(53.1 mg), DIPEA(65.3 μ l, 0.374 mmol), 및 HATU(95 mg, 0.249 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(72 mg, 0.113 mmol, 94% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.19 min에서 m/z 299 ($M+2H$)²⁺.

[1127] 단계 2: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA와 상기 단계 1로부터의 산물(72 mg, 0.113 mmol, 94% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(51 mg, 0.098 mmol, 95% 순도)을 분리하였다. LCMS(방법 2): 1.87 min에서 m/z 249 ($M+2H$)²⁺, 497 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 363 K) δ 9.92 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 6H), 2.85 - 2.65 (m, 4H), 2.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.37 (m, 4H), 1.31 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.82 (m, 4H).

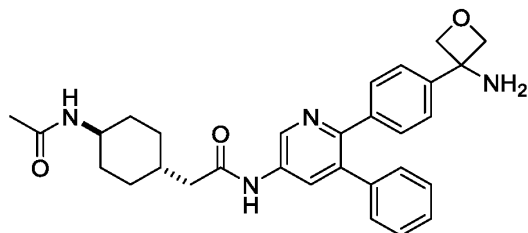
[1128] 실시예 13: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드



[1129]

[1130] DMF(2 ml) 중의 실시예 2 단계 2로부터의 산물(34.6 mg, 0.174 mmol), DIPEA(60.7 μ l, 0.348 mmol), 및 HATU(66.1 mg, 0.174 mmol)의 혼합물을 RT에서 교반하였다. 30 min 후에 혼합물을 DMF(1 ml) 중의 중간체 11(50 mg, 0.116 mmol)의 용액으로 처리하고 50 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물(5 ml)로 희석하고, 생성된 고체를 물(3×5 ml)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 DCM(10 ml)에 용해시키고, 상-분리 카트리지를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH/(DCM 중의 1% Et₃N))에 의해 정제한 후에 DCM(3 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 2.5 h 후에 반응 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 황색 오일을 제공하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(4.2 mg, 8.03 μ mol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.16 min에서 m/z 513 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 3.92 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 8H), 1.43 - 1.10 (m, 5H).

[1131] 실시예 14: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드

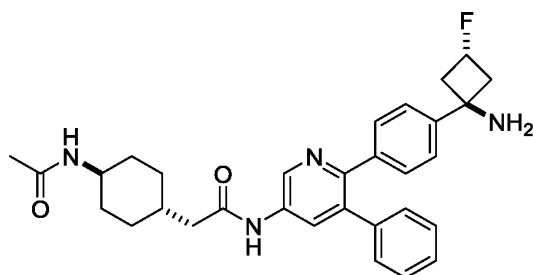


[1132]

[1133] 단계 1: 벤질 (3-(4-(5-(2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 실시예 5 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 중간체 12(50 mg, 0.125 mmol, 89% 순도), 실시예 2 단계 2로부터의 산물(44.1 mg, 0.221 mmol), DIPEA(71.6 mg, 0.554 mmol), 및 HATU(84 mg, 0.221 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(34 mg)을 갈색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1134] 단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드: MeOH(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(27 mg)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm 카트리지, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 수성 암모늄 포르메이트 중의 30-70% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(4 mg, 8.02 μ mol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.19 min에서 m/z 499 (M+H)⁺, 497 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.14 (m, 9H), 4.69 (q, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84-1.65 (m, 8H), 1.30 - 0.93 (m, 4H).

[1135] 실시예 15: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드

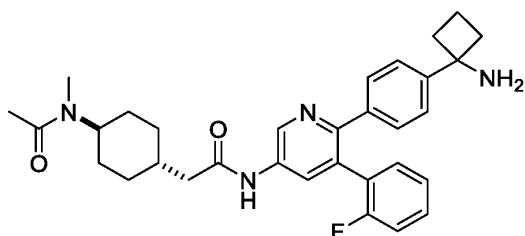


[1136]

[1137] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 실시예 5 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 중간체 13(30 mg, 0.062 mmol, 90% 순도), 실시예 2 단계 2로부터의 산물(27.6 mg, 0.138 mmol), DIPEA(80 μ l, 0.484 mmol), 및 HATU(105 mg, 0.277 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(32 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1138] 단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(32 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(6 mg, 0.012 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.33 min에서 m/z 515 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 6H), 5.33 (dp, *J* = 56.8, 6.6 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.84-1.66 (m, 8H), 1.22-0.98 (m, 4H).

[1139] 실시예 16: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

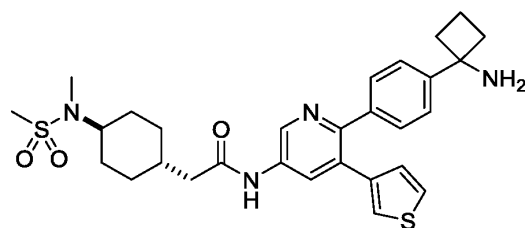


[1140]

[1141] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(3-(2-플루오로페닐)-5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 9 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1 ml) 중의 중간체 14(50 mg, 0.104 mmol, 90% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(27.1 mg), HATU(57 mg, 0.150 mmol), 및 DIPEA(40.3 μ l, 0.231 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(25 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.33 min에서 m/z 629 (M+H)⁺, 627 (M-H)⁻.

[1142] 단계 2: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 9 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(25 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(20 mg, 0.036 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.41 min에서 m/z 529 (M+H)⁺, 527 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (7:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.32 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 4.33 - 4.11 (m, 1H, 주요 피크), 3.65 - 3.47 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 5H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.41 (m, 5H), 1.28 - 1.04 (m, 2H).

[1143] 실시예 17: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1144]

[1145] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(메틸설폰아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(30 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미

노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(2 g, 9.02 mmol) 및 DIPEA(6.30 ml, 36.1 mmol)의 용액을 얼음 중탕으로 냉각시키고, 메탄설폰닐 클로라이드(0.843 ml, 10.8 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 ml)로 켄칭하고, 1 M HCl(aq)로 산성화하고, DCM(50 ml)으로 추출한 후, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 50% 포화 NaHCO₃(aq)와 함께 10 min 동안 교반하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(2.5 g, 9.02 mmol, 95% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.30 (qd, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (qd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 2H).

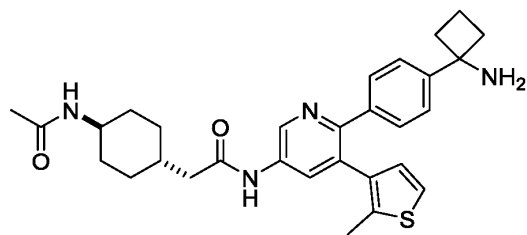
[1146] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(30 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(2.5 g, 9.02 mmol, 95% 순도)의 용액을 소듐 하이드라이드(0.418 g, 10.4 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리하고 RT에서 15 min 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 요오도메탄(0.653 ml, 10.4 mmol)으로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 ml)로 켄칭하고 1 M HCl(aq)로 산성화한 후, DCM(50 ml)으로 추출하고 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(3.1 g)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1147] 단계 3: 2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트산: THF(50 ml) 및 MeOH(10 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(3.1 g)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(6.71 ml, 13.4 mmol)로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Et₂O(100 ml)로 희석하고 30 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고 수성 상을 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 생성된 침전을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하여 표제 화합물(2.1 g, 8.00 mmol, 95% 순도)을 황갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 3H), 1.52 (qd, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 2H), 1.07 (qd, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 2H).

[1148] 단계 4: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DMF(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(44.4 mg, 0.169 mmol, 95% 순도), DIPEA(62.1 μl, 0.356 mmol), 및 HATU(67.6 mg, 0.178 mmol)의 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반한 후에 DMF(1 ml) 중의 중간체 15(50 mg, 0.119 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물(5 ml)로 희석하고, 생성된 고체를 물(50 ml)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 DCM(20 ml)에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-5% (MeOH 중의 0.7 M NH₃)/DCM))에 의해 정제하여 표제 화합물(28 mg, 0.043 mmol)을 무색 유리로서 제공하였다. HPLC(방법 1): R_T 2.41 min. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 6.77 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 3.69 (tt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53 - 2.38 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 6H), 1.66 (qd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.38 (br s, 9H), 1.24 (qd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 2H).

[1149] 단계 5: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설포아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA와 상기 단계 4로부터의 산물(28 mg, 0.043 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(23.4 mg, 0.041 mmol, 98% 순도)을 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.99 min에서 *m/z* 553 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 3.55 (tt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.46 (m, 7H), 1.14 (qd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H).

[1150] 실시예 18: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드



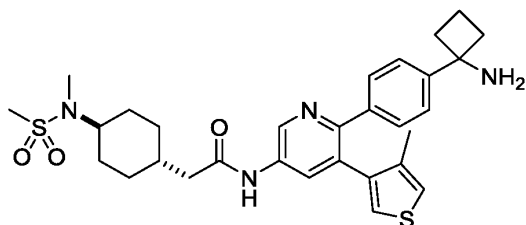
[1151]

[1152]

실시예 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5 ml) 중의 중간체 16(50 mg, 0.104 mmol, 90% 순도), 실시예 2 단계 2로부터의 산물(34.3 mg, 0.172 mmol), Et₃N(0.096 ml, 0.689 mmol), 및 T3P(0.203 ml, 0.344 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(17 mg, 0.031 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 517 (M+H)⁺; 515 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 6.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56-3.39 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.83 - 1.59 (m, 9H), 1.23 - 0.99 (m, 4H).

[1153]

실시예 19: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1154]

[1155]

단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5 ml) 중의 중간체 17(40 mg, 0.083 mmol, 90% 순도), 실시예 17 단계 3으로부터의 산물(34.3 mg, 0.138 mmol), Et₃N(77 μl, 0.551 mmol), 및 T3P(162 μl, 0.275 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(42 mg, 0.060 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (2:1 비의 2 개의 회전 이성체) δ 10.24 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H, 주요 피크), 7.48 - 7.36 (m, 1H 및 1H 부수적 피크), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 6H), 2.07 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.48 (m, 11H), 1.42 - 1.02 (m, 11H).

[1156]

단계 2: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(4-메틸티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸메틸설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(42 mg, 0.060 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.039 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 567 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 3.2, 1.1 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 2.15 - 1.92 (m, 4H), 1.81 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 8H), 1.23 - 1.08 (m, 2H).

[1157]

실시예 20: *N*-(트랜스-4-(2-((2-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[3,3'-비피리딘]-5-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드

[1159]

[1160]

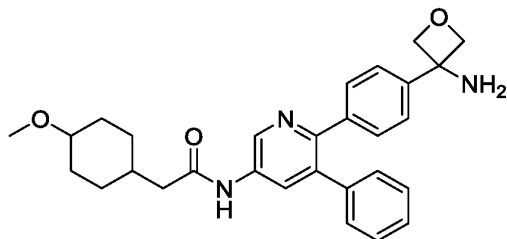
[1161]

[1162]

- 172 -

3.52 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 4H), 2.17 - 1.90 (m, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 8H), 1.08 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H).

[1163] 실시예 21: *N*-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트아미드

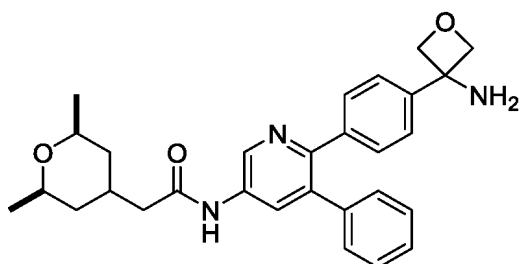


[1164]

[1165] 단계 1: 벤질 (3-(4-(5-(2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 중간체 12(40 mg, 0.089 mmol), 2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트산(22.9 mg, 0.133 mmol), 및 Et_3N (61.7 μl , 0.443 mmol)의 혼합물을 EtOAc(2 ml)에 현탁하고, 생성된 혼합물을 40 °C로 가열하였다. T3P(133 μl , 0.226 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)를 첨가하고 혼합물을 40 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물(10 ml)로 킁친 후에 포화 NaHCO_3 (aq)(10 ml)를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×20 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(50 mg, 0.083 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.25 및 2.32 min(시스 및 트랜스 이성체의 혼합물)에서 m/z 606 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (1:2 비의 시스 및 트랜스 이성체) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.11 (m, 14H), 5.00 (s, 2H), 4.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H, 주요 피크), 3.20 (s, 3H, 부수적 피크), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.21 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 3H).

[1166] 단계 2: *N*-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-메톡시사이클로헥실)아세트아미드: MeOH(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.083 mmol)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기 (10% Pd/C, 30x4 mm, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컴패니언(Companion)(12 g 카트리지, 0-20% (MeOH 중의 0.7 M 암모니아)/DCM) 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(15 mg, 0.032 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.36 및 1.42 min(시스 및 트랜스 이성체의 혼합물)에서 m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 470 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (1:3 비의 시스 및 트랜스 이성체) δ 10.26 (s, 1H), 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H, 주요 피크), 3.21 (s, 3H, 부수적 피크), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.67-2.51 (br s, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.52 - 1.22 (m, 3H), 1.19 - 0.96 (m, 3H).

[1167] 실시예 22: *N*-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-((2*r*,6*s*)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드



[1168]

[1169] 단계 1: *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4(3H)-일리덴)아세테이트: THF(5 ml) 중의 소듐 하이드라이드(0.240 g, 6.01 mmol, 광유 중의 60% w/w)의 교반 중인 현탁액을 얼음 중탕으로 냉각시키고, THF(5 ml) 중

의 *tert*-부틸 2-(디메톡시포스포릴)아세테이트(1.35 g, 6.01 mmol)의 용액으로 15 min에 걸쳐 점적 처리하였다. 추가로 20 min 동안 교반한 후, 톨루엔(5 ml) 중의 2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4(3H)-온(0.7 g, 5.46 mmol)의 용액을 5 min에 걸쳐 적가하였다. 생성된 탁한 용액을 RT로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ (50 ml)로 켄칭한 후에 $\text{EtOAc}(2 \times 75 \text{ ml})$ 로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(50 ml)로 세척한 후에 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 연황색 오일을 제공하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% EtOAc /이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(530 mg, 2.23 mmol, 95% 순도)을 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.46 min에서 m/z 171 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.58 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (dt, $J = 13.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (dt, $J = 13.3, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3H).

[1170] 단계 2: *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세테이트: $\text{EtOAc}(15 \text{ ml})$ 중의 상기 단계 1로부터의 산물(520 mg, 2.18 mmol, 95% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 70x4 mm, 전체 수소 모드, 30 °C, 1 ml/min 유속, 2 패스) 내에서 수소화한 후에 진공 중에 농축하여 표제 화합물(510 mg, 2.14 mmol, 96% 순도)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (6:1 비의 2개의 부분입체 이성체) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.43-3.34 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 6H, 주요 피크), 1.01 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H, 부수적 피크), 0.82-0.69 (m, 2H).

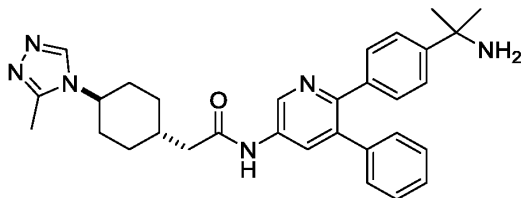
[1171] 단계 3: 2-((2*r*,6*s*)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산: 상기 단계 2로부터의 산물(365 mg, 1.53 mmol, 96% 순도)을 디옥산(5 ml, 58.5 mmol)에 용해시키고 $\text{HCl}(15 \text{ ml}, 60.0 \text{ mmol})$, 디옥산 중의 4 M)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 20 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 톨루엔($2 \times 3 \text{ ml}$)과 공비증류하여 표제 화합물(365 mg)을 연갈색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.27 min에서 m/z 173 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 171 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (6:1 비의 2개의 부분입체 이성체) δ 12.08 (s, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H, 부수적 피크), 3.44 - 3.34 (m, 2H, 주요 피크), 2.41 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H, 부수적 피크), 2.11 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 주요 피크), 2.31 - 2.23 (m, 1H, 부수적 피크), 1.97-1.83 (m, 1H, 주요 피크), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 6H, 주요 피크), 1.02 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H, 부수적 피크), 0.82 - 0.69 (m, 2H). ^1H NMR 데이터는 앞서 보고된 것(제US 7,964,624호)과 일치하였다. 화합물은 12 중량%의 미반응 시재료를 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1172] 단계 4: 벤질 (3-(4-(5-(2-((2*r*,6*s*)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 가열한 점을 제외하고는, 실시예 21 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, $\text{EtOAc}(2 \text{ ml})$ 중의 중간체 12(40 mg, 0.089 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(22.9 mg), $\text{Et}_3\text{N}(61.7 \mu\text{l}, 0.443 \text{ mmol})$, 및 T3P(133 $\mu\text{l}, 0.226 \text{ mmol}$, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(41 mg, 0.064 mmol, 95% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (10:1 비의 2개의 부분입체 이성체) δ 10.30 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 - 7.15 (m, 14H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.66 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 2H, 부수적 피크), 3.48 - 3.37 (m, 2H, 주요 피크), 2.60 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, 부수적 피크), 2.29 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 주요 피크), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 2H, 주요 피크), 1.52 - 1.41 (m, 2H, 부수적 피크), 1.09 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H, 주요 피크), 1.06 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 6H, 부수적 피크), 0.97 - 0.72 (m, 2H).

[1173] 단계 5: *N*-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-((2*r*,6*s*)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드: $\text{MeOH}(5 \text{ ml})$ 중의 상기 단계 4로부터의 산물(41 mg, 0.064 mmol, 95% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컴패니언(12 g 카트리지, 0-20% (MeOH 중의 0.7 M 암모니아)/DCM) 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(12 mg, 0.025 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 470 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (10:1 비의 2개의 부분입체 이성체) δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.89 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, 부수적 피

크), 4.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 부수적 피크), 4.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, 주요 피크), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 주요 피크), 3.74 - 3.61 (m, 2H, 부수적 피크), 3.51 - 3.35 (m, 2H, 주요 피크), 2.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 부수적 피크), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 주요 피크), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 2H, 주요 피크), 1.52 - 1.40 (m, 2H, 부수적 피크), 1.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, 주요 피크), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, 부수적 피크), 0.91 - 0.77 (m, 2H).

[1174] 실시예 23: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1175]

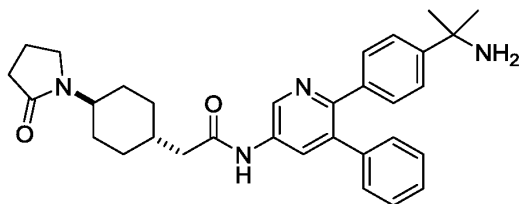
[1176] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세테이트: MeCN(5 ml, 0.270 mmol) 중의 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(0.266 ml, 1.94 mmol)과 아세트하이드라자이드(132 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 30 min 동안 가열하였다. 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(300 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 EtOAc(50 ml)와 물(50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc(2×50 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(222 mg)을 무색 검으로부터 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1177] 단계 2: 2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트산: 상기 단계 1로부터의 산물(220 mg)을 MeOH(0.5 ml), THF(0.5 ml), 및 물(1 ml)의 혼합물 중에 교반하였다. 물(5 ml) 중의 LiOH(31.4 mg, 1.31 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 THF(1 ml)에 현탁하고, HCl(디옥산 중의 4 M)로 산성화한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고 SCX의 컬럼(0.5 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(120 mg, 0.511 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 3.90 (tt, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.97 - 1.51 (m, 7H), 1.25 - 0.96 (m, 2H).

[1178] 단계 3: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(5 ml) 중의 중간체 2(30 mg, 0.074 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(16.6 mg, 0.070 mmol, 95% 순도), Et₃N(51.9 μl, 0.372 mmol), 및 T3P(111 μl, 0.186 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(30 mg, 0.047 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.03 (m, 7H), 3.95 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 5H), 1.84 - 1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.32 - 1.14 (m, 2H), 1.08 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1179] 단계 4: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)와 상기 단계 3으로부터의 산물(28 mg, 0.044 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(9 mg, 0.018 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.16 min에서 m/z 509 (M+H)⁺; 507 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 7.11 (m, 4H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.31 - 1.17 (m, 2H).

[1180] 실시예 24: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1181]

[1182] 단계 1: *tert*-부틸 (2-(5-(5-(2-(트랜스-4-((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-[1,1'-비페닐]-2-일)피리딘-2-일)프로판-2-일)카바메이트: DMF(20 ml) 중의 2-(트랜스-4-((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트산(590 mg, 2.026 mmol), DIPEA(708 μ l, 4.05 mmol), 및 HATU(770 mg, 2.03 mmol)의 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반한 후에 DMF(10 ml) 중의 중간체 2(545 mg, 1.35 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 침전이 형성될 때까지 물로 희석하고, 생성된 고체를 물(50 ml)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 DCM(200 ml)에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(896 mg)을 암갈색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1183]

단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(896 mg)을 EtOH(50 ml)와 THF(50 ml)의 혼합물에 용해시키고, 용기를 N₂로 퍼징하였다. 팔라듐(1.41 g, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)을 첨가하고, 용기를 추가로 N₂로 퍼징하였다. 이어서, 용기를 H₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기 하에 18 h 동안 교반하였다. 용기를 N₂로 퍼징하고, 팔라듐(1.41 g, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)을 첨가하고, 용기를 추가로 N₂로 퍼징하였다. 이어서, 용기를 H₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기 하에 2 일 동안 교반하였다. 용기를 N₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 MeOH(50 ml)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-50% MeOH(0.7 M NH₃)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(459 mg, 0.837 mmol)을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.61 min에서 m/z 543 (M+H)⁺.

[1184]

단계 3: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(4-클로로부탄아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: THF(7.55 μ l, 0.092 mmol) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg, 0.092 mmol) 및 Et₃N(64.2 μ l, 0.461 mmol)의 교반 중인 용액을 4-클로로부탄아미도 클로라이드(20.6 μ l, 0.184 mmol)로 점적 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 ml)에 붓고 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(55 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

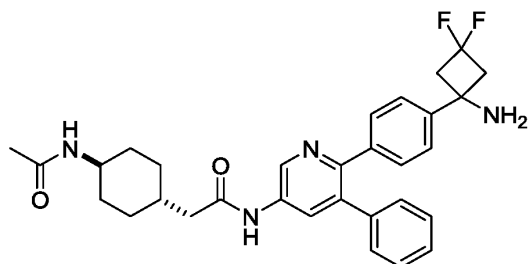
[1185]

단계 4: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: THF(5 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(55 mg)의 교반 중인 용액을 소듐 하이드라이드(22.60 mg, 0.565 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(50 ml)에 붓고 DCM(3×50 ml)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(22 mg, 0.032 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.29 min에서 m/z 611 (M+H)⁺.

[1186]

단계 5: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)와 상기 단계 4로부터의 산물(22 mg, 0.032 mmol, 90% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(6 mg, 0.012 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.47 min에서 m/z 511 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 7.27 - 7.11 (m, 4H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 5H), 1.60 - 1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.32 - 0.98 (m, 4H).

- [1187] 실시예 25: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드

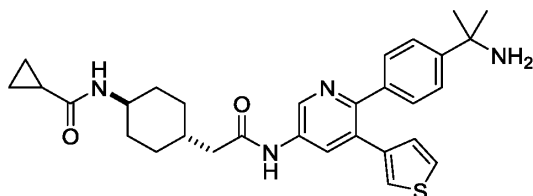


[1188]

- [1189] 단계 1: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트: 실시예 5 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 중간체 3(30 mg, 0.059 mmol, 90% 순도), 실시예 2 단계 2로부터의 산물(26.5 mg, 0.126 mmol, 95% 순도), DIPEA(77 μ l, 0.465 mmol), 및 HATU(101 mg, 0.266 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(32 mg)을 갈색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

- [1190] 단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(32 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 0.013 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.35 min에서 m/z 533 ($M+H$)⁺, 531 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.27 - 7.17 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 1.84 - 1.66 (m, 8H), 1.22 - 0.98 (m, 4H).

- [1191] 실시예 26: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드



[1192]

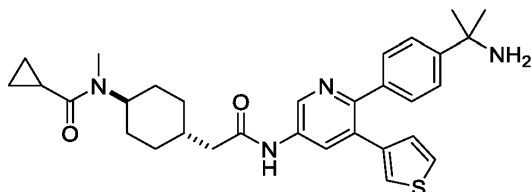
- [1193] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세테이트: EtOAc(2 ml, 20.4 mmol) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(550 mg, 2.48 mmol), 사이클로프로판카복실산(260 μ l, 3.27 mmol), 및 Et₃N(2.07 ml, 14.8 mmol)의 현탁액. 생성된 혼합물을 T3P(660 μ l, 8.91 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(200 ml)로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(2 $\times$ 100 ml), 물(100 ml), 및 염수(100 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(501 mg, 1.78 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 5H), 1.01 (qd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 0.67 - 0.55 (m, 4H).

- [1194] 단계 2: 리튬 2-(트랜스-4-(사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(300 mg, 1.07 mmol, 90% 순도)의 교반 중인 용액을 LiOH(53.9 mg, 2.25 mmol)로 처리하였다. MeOH(1 ml) 및 물(2 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(250 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

- [1195] 단계 3: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드: 실시예 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5

ml) 중의 중간체 4(64 mg, 0.139 mmol, 89% 순도), 상기 단계 2로부터의 산물(52.8 mg), Et₃N(0.131 ml, 0.938 mmol), 및 T3P(0.276 ml, 0.469 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 0.014 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 m/z 517 (M+H)⁺, 515 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 5H), 1.56 - 1.44 (m, 7H), 1.32 - 0.99 (m, 4H), 0.74 - 0.53 (m, 4H).

[1196] 실시예 27: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드



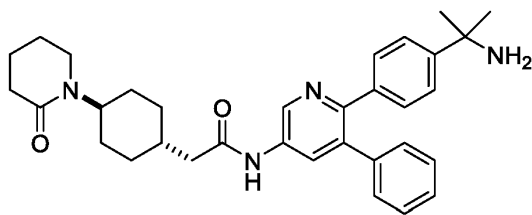
[1197]

[1198] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-메틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세테이트: EtOAc(1.5 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(300 mg, 1.35 mmol), 사이클로프로판카복실산(144 μl, 1.81 mmol), 및 Et₃N(1.26 ml, 9.03 mmol)의 혼합물을 T3P(2.66 ml, 4.52 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml)로 켄칭하고 EtOAc(2×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 미정제 산물을 MeOH에 용해시키고 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 용출시키고, 용출액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(274 mg, 0.973 mmol, 95% 순도)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 4.25-4.15 (m, 1H, 주요 피크), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H, 부수적 피크), 2.96 (s, 3H, 주요 피크), 2.70 (s, 3H, 부수적 피크), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.96 - 1.40 (m, 8H), 1.22-1.12 (m, 4H), 1.11 - 0.97 (m, 1H), 0.77 - 0.59 (m, 4H).

[1199] 단계 2: 리튬 2-(트랜스-4-(*N*-메틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(1 ml), MeOH(1 ml), 및 물(2 ml)의 혼합물 중의 상기 단계 1로부터의 산물(274 mg, 0.973 mmol, 95% 순도)의 교반 중인 용액을 LiOH(53.9 mg, 2.25 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(217 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1200] 단계 3: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드: DCM 중의 TFA로 처리하기 전에 재료를 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5 ml) 중의 중간체 4(50 mg, 0.109 mmol, 89% 순도), 상기 단계 2로부터의 산물(217 mg), Et₃N(102 μl, 0.733 mmol), 및 T3P(0.216 ml, 0.366 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.041 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 531 (M+H)⁺, 529 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.23 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H, 주요 피크), 4.04-3.93 (m, 1H, 부수적 피크), 2.96 (s, 3H, 주요 피크), 2.70 (s, 3H, 부수적 피크), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.16 - 1.40 (m, 8H), 1.35 (s, 6H), 1.31 - 1.03 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 4H).

[1201] 실시예 28: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1202]

[1203]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(5-클로로펜타노일)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(0.5 g, 2.26 mmol)의 용액을 Et₃N(1.57 ml, 11.3 mmol)에 이어서 5-클로로펜타노일 클로라이드(0.583 ml, 4.51 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl(aq)(10 ml)로 켄칭하고 DCM(10 ml)으로 분배한 후, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(913 mg)을 점착성 오렌지색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1204]

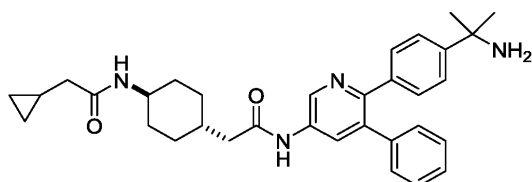
단계 2: 2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트산: THF(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(913 mg)의 용액을 소듐 하이드라이드(841 mg, 21.04 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl(aq)로 켄칭하고 DCM(10 ml)으로 분배한 후, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 수성 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(560 mg)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1205]

단계 3: N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드: THF(3 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(80 mg) 및 HATU(141 mg, 0.372 mmol)의 교반 중인 혼합물을 DIPEA(0.130 ml, 0.743 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 40 min 동안 교반하였다. THF(1 ml) 중의 중간체 2(50 mg, 0.124 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)로 희석한 후에 EtOAc(2×15 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시키고 TFA(1 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후, 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(길슨, 염기성(0.1% 암모늄 비카보네이트), 염기성, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 물 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(27 mg, 0.051 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 525 (M+H)⁺; 523 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.13 (m, 4H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.91 - 1.43 (m, 10H), 1.34 (s, 6H), 1.23 - 1.04 (m, 3H).

[1206]

실시예 29: N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1207]

[1208]

단계 1: tert-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: DMF(2 ml) 중의 2-사이클로프로필아세트산(7.71 μl, 0.083 mmol), DIPEA(29.0 μl, 0.166 mmol), 및 HATU(31.5 mg, 0.083 mmol)의 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 DMF(1 ml) 중의 실시예 24 단계 2로부터의 산물(30 mg, 0.055 mmol)의 용액으로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반한 후, 50 °C에서 4 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, DMF(1 ml) 중의 2-사이클로프로필아세트산(7.71 μl, 0.083 mmol), HATU(31.5 mg, 0.083 mmol), 및 DIPEA(29.0 μl, 0.166 mmol)의 사전-혼합 용액으로 처리한 후, 50 °C에서 5 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물(15 ml)로 희석하고, 생성된 침전을 물(50 ml)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 DCM(20 ml)에 용해시키고, MgSO₄ 상에서

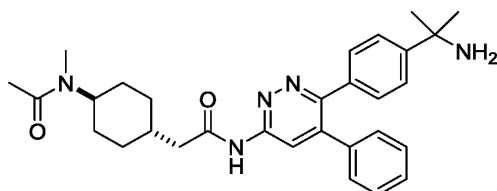
건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-5% (MeOH 중의 0.7 M NH₃)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(9 mg, 0.013 mmol, 93% 순도)을 무색 투명한 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.34 min에서 m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 9H), 5.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 2.36 - 2.35 (m, 2H), 2.14 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.56 (s, 6H), 1.49 - 1.04 (m, 13H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.19 - 0.15 (m, 2H). 화합물은 7% w/w의 잔류 DCM을 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1209]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 반응 혼합물을 3 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 1로부터의 산물(9 mg, 0.013 mmol, 93% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(7.4 mg, 0.013 mmol, 93% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 525 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 5H), 1.54 (s, 6H), 1.35 - 1.15 (m, 4H), 1.07 - 0.96 (m, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.19 - 0.15 (m, 2H).

[1210]

실시예 30: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1211]

[1212]

단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 워크-업 후에 산물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제하고 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용한 점을 제외하고는, 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(15 ml) 중의 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(111 mg, 0.540 mmol, 제US2008/0045536호에 따라 제조), 중간체 2 단계 2의 산물(215 mg, 0.594 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(62.4 mg, 0.054 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(607 μl, 1.21 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(105 mg)을 미색 고체로서 단리하였다.

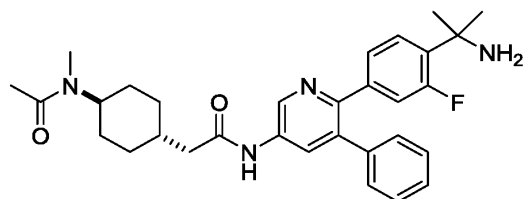
[1213]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DMF(5 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(39.5 mg) 및 HATU(141 mg, 0.371 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(107 μl, 0.649 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)로 희석하고 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 물(3×50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시키고, TFA(1 ml)로 처리하고, RT에서 1 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(5 ml)에 2회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-40% MeCN)에 이어서 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, DCM 중의 0-10% (MeOH 중의 7 M NH₃))에 의해 정제하여 표제 화합물(8 mg, 0.016 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 4.30 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.49 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.28 - 1.6 (m, 2H).

[1214]

실시예 31: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아

미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1215]

[1216]

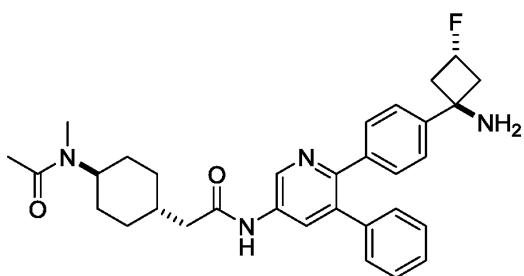
단계 1: *tert*-부틸 (2-(2-플루오로-4-(5-(2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml)의 혼합물 중의 중간체 19(50 mg, 0.191 mmol, 96% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(37.9 mg), DIPEA(62.2 μ l, 0.356 mmol), 및 HATU(90 mg, 0.237 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(59 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1217]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 1로부터의 산물(59 mg)을 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml, 6.49 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 2.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(38 mg, 0.073 mmol, 99% 순도) 백색 고체를 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 517 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 4.33 - 4.14 (m, 1H, 주요 피크), 3.65 - 3.46 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.27 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.33 - 1.03 (m, 2H).

[1218]

실시예 32: *N*-(6-(4-(*트랜스*-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1219]

[1220]

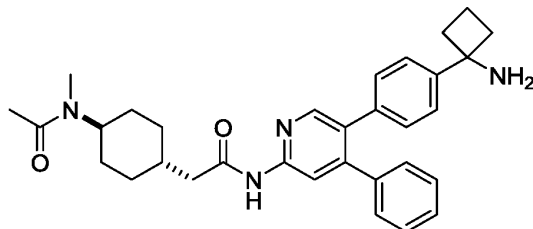
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-플루오로-1-(4-(5-(2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 5 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 중간체 13(30 mg), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(29.5 mg), DIPEA(80 μ l, 0.484 mmol), 및 HATU(105 mg, 0.277 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(40 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1221]

단계 2: *N*-(6-(4-(*트랜스*-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(*트랜스*-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 2 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(40 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(6 mg, 0.011 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 529 ($M+H$)⁺, 527 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m,

6H), 5.33 (dp, $J = 56.7$, 6.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 3.64 - 3.46 (m, 1H, 부수적 피크), 2.80 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.45 - 2.23 (m, 4H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.90 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.39 (m, 4H), 1.29 - 0.91 (m, 2H).

[1222] 실시예 33: *N*-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

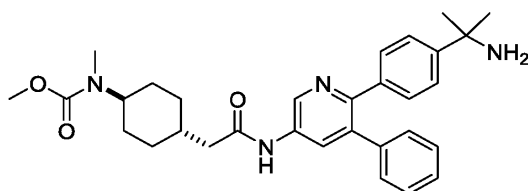


[1223]

[1224] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DCM(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(154 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸-1-프로페닐아민(96 μ l, 0.722 mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(1 ml) 중의 중간체 20(100 mg, 0.236 mmol, 98% 순도) 및 DIPEA(126 μ l, 0.722 mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 물(5 ml)로 분쇄하고, 생성된 고체를 물(50 ml)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 DCM(20 ml)에 용해시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 상에 사전-흡수시키고 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-8% (MeOH 중의 0.7 M NH_3)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(125 mg, 0.203 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로써 제공하였다. HPLC(방법 1): R_T 2.62 min.

[1225] 단계 2: *N*-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 산물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 20 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 1로부터의 산물(125 mg, 0.203 mmol, 99% 순도)과 포름산(0.5 ml, 13 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(25 mg, 0.048 mmol, 99% 순도)을 백색 결정질 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 2): 2.07 min에서 m/z 511 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 4.22 (p, $J = 8.6$ Hz, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.48 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.40 - 2.26 (m, 4H), 2.13 - 1.89 (m, 6H), 1.85 - 1.39 (m, 8H), 1.25 - 1.00 (m, 2H).

[1226] 실시예 34: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트

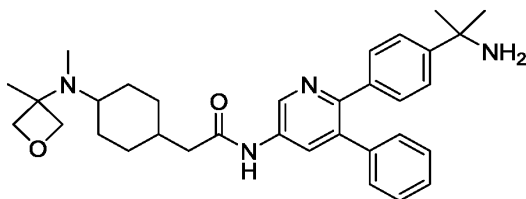


[1227]

[1228] DCM(5 ml) 중의 실시예 4 단계 3으로부터의 산물(50 mg, 0.090 mmol) 및 Et_3N (63 μ l, 0.449 mmol)의 교반 중인 용액을 메틸 클로로포르메이트(8.33 μ l, 0.108 mmol)로 점적 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 ml)으로 희석하고 물(50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(1 ml)로 처리

하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류 물을 톨루엔(50 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(16 mg, 0.031 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 515 (M+H)⁺, 513 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.23-7.17 (m, 4H), 3.93-3.68 (br, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.23 - 1.04 (m, 2H).

[1229] 실시예 35: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세트아미드



[1230]

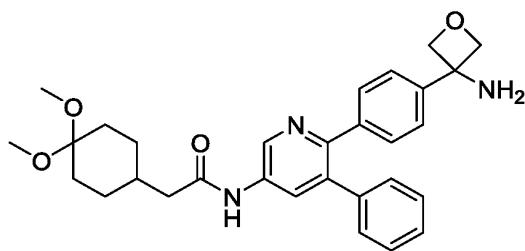
[1231] 단계 1: 메틸 2-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세테이트: THF(20 ml) 중의 3-메틸옥세탄-3-아민(104 mg, 1.20 mmol)과 메틸 2-(4-옥소사이클로헥실)아세테이트(170 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(0.585 ml, 2.00 mmol)로 처리하고 RT에서 N₂의 분위기 하에 20 h 동안 교반하였다. MeOH(2 ml)를 첨가하고 30 min 동안 교반을 계속한 후, 소듐 보로하이드라이드(98 mg, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(213 mg)을 무색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1232] 단계 2: 메틸 2-(4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세테이트: 메탄올(4 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(211 mg) 및 포름알데히드(aq)(0.073 ml, 0.979 mmol, 37% w/w)의 용액을 N₂의 분위기 하에 교반하고 아세트산(2 방울)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 30 min 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(77 mg, 1.224 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)와 EtOAc(50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(50 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(192 mg)을 무색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1233] 단계 3: 리튬 2-(4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 26 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 2의 산물(190 mg)과 LiOH(35.6 mg, 1.49 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(175 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1234] 단계 4: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4-(메틸(3-메틸옥세탄-3-일)아미노)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 28 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(4 ml) 중의 상기 단계 3의 산물(85 mg), 중간체 2(50 mg, 0.124 mmol), HATU(141 mg, 0.372 mmol), 및 DIPEA(130 μ l, 0.743 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(18 mg, 0.034 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.00 min에서 m/z 527 (M+H)⁺, 525 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.16 (m, 9H), 4.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 5H), 1.43 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 2H), 1.13 - 0.94 (m, 2H).

[1235] 실시예 36: *N*-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4,4-디메톡시사이클로헥실)아세트아미드



[1236]

[1237]

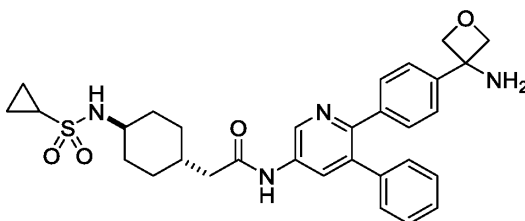
단계 1: 벤질 (3-(4-(5-(2-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5 ml) 중의 중간체 12(40 mg, 0.079 mmol, 89% 순도), 2-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(21.3 mg, 0.106 mmol, 제 W02002008244호에 따라 제조), T3P(157 μ l, 0.266 mmol, EtOAc 중의 50% w/w), Et₃N(74.1 μ l, 0.532 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(29 mg, 0.044 mmol, 96% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.30 min에서 m/z 634 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.14 (m, 14H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H).

[1238]

단계 2: N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(4,4-디메톡시사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 1로부터의 산물(28.4 mg, 0.043 mmol, 96% 순도)을 EtOH(1 ml)에 용해시키고 팔라듐(2.39 mg, 탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)으로 처리하였다. 용기를 N₂로 퍼징한 후에 추가로 H₂로 퍼징하였다. 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기 하에(5 바 압력) 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하였다. 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 MeCN에 용해시키고, 45 μ M 필터에 통과시킨 후에 진공 중에 농축하여 백색 고체(16.8 mg)를 제공하였다. 고체를 MeOH에 재용해시키고 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 TFA/물로 처리하고, 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(9.5 mg, 0.017 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 m/z 502 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H).

[1239]

실시예 37: N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1240]

[1241]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(250 mg, 1.13 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(433 μ l, 2.48 mmol)에 이어서 사이클로프로판설폰일 클로라이드(137 μ l, 1.35 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 부가적인 사이클로프로판설폰일 클로라이드(137 μ l, 1.35 mmol) 및 DIPEA(433 μ l, 2.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 NMP(500 μ l)로 처리하여 용액을 형성하고, 이를 50 °C에서 밤새 가열하였다.

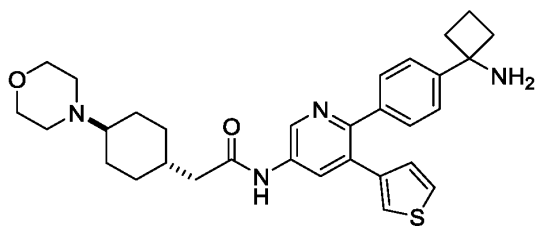
반응 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 EtOAc(10 ml)와 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×15 ml) 및 DCM(15 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-60% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(437 mg, 0.921 mmol, 61% 순도)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 4H), 2.56 - 2.50 (m, 1H, 용매에 의해 불분명함), 1.68 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.15 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 4H). 화합물은 39% w/w의 잔류 NMP를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1242] 단계 2: 2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트산: THF(2 ml), 물(500 μl), 및 MeOH(500 μl) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(326 mg, 0.687 mmol, 61% 순도)의 교반 중인 혼합물을 LiOH(32.4 mg, 1.35 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 HCl(680 μl, 2.7 mmol, 디옥산 중의 4 M)로 처리한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류 물을 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비증류하였다. 잔류물을 THF(5 ml)에 용해시키고, THF로 용출시키면서 SCX의 컬럼에 통과시켰다. 용출액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(348 mg)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1243] 단계 3: 벤질 (3-(4-(5-(2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)옥세탄-3-일)카바메이트: 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(5 ml) 중의 중간체 12(45 mg, 0.089 mmol, 89% 순도), 상기 단계 2로부터의 산물(39.1 mg), T3P(176 μl, 0.299 mmol, EtOAc 중의 50% w/w), Et₃N(83 μl, 0.598 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(33.6 mg, 0.042 mmol, 87% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.19 min에서 *m/z* 695 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 14H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H, 용매에 의해 불분명함), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.99 - 0.85 (m, 4H). 화합물은 11% w/w의 잔류 DCM 및 2% w/w의 잔류 MeOH를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1244] 단계 4: N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 3으로부터의 산물(33.1 mg, 0.042 mmol, 87% 순도)을 EtOH(1 ml) 및 MeOH(1 ml)에 용해시키고 팔라듐(2.5 mg, 탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)으로 처리하였다. 용기를 N₂로 퍼징한 후에 추가로 H₂로 퍼징하였다. 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기 하에(5 바 압력) 3 h 동안 교반하였다. 부가적인 팔라듐(탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)을 첨가하고 혼합물에 동일한 조건을 1 h 동안 다시 적용하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하였다. 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 MeCN에 용해시키고, 45 μM 필터에 통과시킨 후에 진공 중에 농축하여 백색 고체(19.5 mg)를 제공하였다. 미정제 산물을 분취용 HPLC(베리안 프랩스타, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(4 mg, 6.92 μmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.31 min에서 *m/z* 561 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H, 용매에 의해 불분명함), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 4H).

[1245] 실시예 38: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드



[1246]

[1247]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세테이트: MeCN(20 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(0.5 g, 2.26 mmol)의 용액을 K_2CO_3 (0.779 g, 5.64 mmol) 및 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄(0.340 ml, 2.71 mmol)으로 처리한 후에 환류 중에 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 물(10 ml)과 DCM(10 ml) 사이에 분배하고 상 분리 카트리지에 통과시켰다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(656 mg, 2.18 mmol, 85% 순도)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73-3.71 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 5H), 1.11 - 1.03 (m, 2H).

[1248]

단계 2: 2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트산: THF(15 ml) 및 MeOH(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(656 mg, 2.18 mmol)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(1.54 ml, 3.08 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl(aq)로 산성화하고 진공 중에 농축하였다. 미정제 산물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼(5 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(486 mg, 2.031 mmol, 95% 순도)을 연분홍색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 3.93 - 3.79 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.44 (qd, J = 12.5, 3.5 Hz, 2H), 1.11 (qd, J = 13.1, 3.3 Hz, 2H).

[1249]

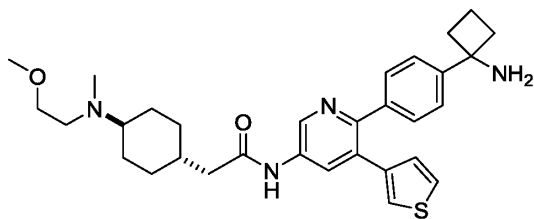
단계 3: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미도)-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(3 ml) 중의 중간체 15(50 mg, 0.113 mmol, 95% 순도), 상기 단계 2로부터의 산물(81 mg, 0.338 mmol, 95% 순도), DIPEA(124 μ l, 0.712 mmol), 및 HATU(135 mg, 0.356 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(41 mg, 0.064 mmol, 99% 순도)을 오렌지색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.44 min에서 m/z 288 ($M+2H-C_4H_8$) $^+$, 316 ($M+2H$) $^{2+}$, 631 ($M+H$) $^+$.

[1250]

단계 4: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 3으로부터의 산물(41 mg, 0.064 mmol, 99% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(20 mg, 0.036 mmol, 96% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.86 min에서 m/z 257.5 ($M+2H-NH_3$) $^{2+}$, 266 ($M+2H$) $^{2+}$, 531 ($M+H$) $^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 4H), 1.87 - 1.57 (m, 6H), 1.27 - 0.90 (m, 4H).

[1251]

실시예 39: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드



[1252]

[1253]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세테이트: DMF(2 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(330mg, 1.66 mmol)의 용액을 DIPEA(723 μ l, 4.14 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(171 μ l, 1.82 mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 $\times$ 10 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수로 세척하고, 상 분리 카트리지에 통과시키고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 EtOH 중의 SCX의 컬럼(5 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 EtOH로 세척한 후에 산물을 EtOH 중의 1 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(334 mg, 1.17 mmol, 90% 순도)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 (tt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 2H).

[1254]

단계 2: 리튬 2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 26 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 1의 산물(334 mg, 1.17 mmol, 90% 순도)과 LiOH(62.2 mg, 2.60 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(415 mg)을 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1255]

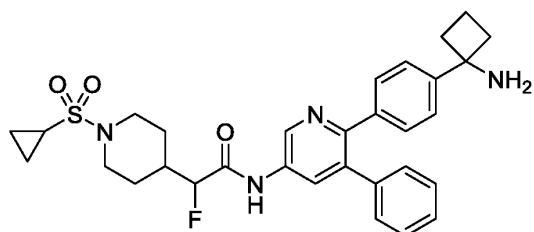
단계 3: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(3 ml) 중의 중간체 15(50 mg, 0.113 mmol, 95% 순도), 상기 단계 2로부터의 산물(80 mg), DIPEA(124 μ l, 0.712 mmol), 및 HATU(135 mg, 0.356 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(38 mg, 0.060 mmol)을 무색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.78 min에서 m/z 289 ($M+2H-C_4H_8$) $^{2+}$, 317 ($M+2H$) $^{2+}$.

[1256]

단계 4: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 3으로부터의 산물(38 mg, 0.060 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(14 mg, 0.025 mmol, 94% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.75 min에서 m/z 258.5 ($M+2H-NH_3$) $^{2+}$, 533 ($M+H$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 6.78 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H_2O 에 의해 불분명함), 3.24 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H, 용매에 의해 불분명함), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 7H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H).

[1257]

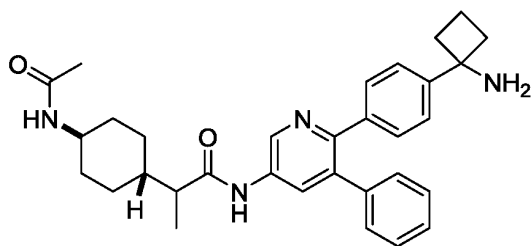
실시예 40: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드



[1258]

- [1259] 단계 1: 벤질 4-(2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸리덴)피페리딘-1-카복실레이트: Et₂O(5 ml) 중의 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(419 μ l, 2.07 mmol)의 현탁액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 소듐 하이드라이드(90 mg, 2.25 mmol, 광유 중의 60% w/w)를 나누어 첨가하였다. 생성된 황색 혼합물을 RT로 가온시키고 추가로 10 min 후에 벤질 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(438 mg, 1.877 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ml)과 Et₂O(30 ml) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 Et₂O(3×30 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-20% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(422 mg, 1.25 mmol, 95% 순도)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.45 min에서 m/z 322 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.26 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
- [1260] 단계 2: 에틸 2-플루오로-2-(피페리딘-4-일)아세테이트: EtOH(50 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(422 mg, 1.25 mmol, 95% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm, 전체 수소 모드, 40 °C, 1 ml/min 유속, 2 패스) 내에서 수소화하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(212 mg, 1.06 mmol, 95% 순도)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.91 (dd, J = 48.6, 4.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
- [1261] 단계 3: 2-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트산: DCM(5 ml) 중의 사이클로프로판설포닐 클로라이드(123 μ l, 1.22 mmol) 및 상기 단계 2로부터의 산물(210 mg, 1.05 mmol, 95% 순도)의 용액을 DIPEA(233 μ l, 1.33 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 용출시키면서 SCX의 컬럼에 통과시킨 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 THF(3 ml), MeOH(1 ml), 및 물(2 ml)의 혼합물에 용해시킨 후에 LiOH(26.6 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M 시트르산(aq)(2 ml)으로 산성화하고, 물(5 ml)로 희석하고, DCM(3×5 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(92 mg, 0.312 mmol, 90% 순도)을 연황색 검으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.00 (ddd, J = 62.7, 48.3, 4.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.32 (m, 1H), 1.18 - 0.85 (m, 5H).
- [1262] 단계 4: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DMF(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(92 mg, 0.312 mmol, 90% 순도) 및 HATU(145 mg, 0.381 mmol)의 용액을 DIPEA(72.7 μ l, 0.416 mmol)로 처리하고, 생성된 적색 용액을 30 min 동안 RT에서 교반하고, 여기에 중간체 8(144 mg, 0.347 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 부가적인 HATU(145 mg, 0.381 mmol) 및 DIPEA(72.7 μ l, 0.416 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc(20 ml)로 희석한 후에 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 물(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 40-70% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(29 mg, 0.042 mmol, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.56 min에서 m/z 663 (M+H)⁺.
- [1263] 단계 5: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드: 실시예 9 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 4로부터의 산물(29 mg, 0.042 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.037 mmol, 95% 순도)을 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 563 (M+H)⁺, 561 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 9H), 5.08 (dd, J = 48.5, 4.4 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 4H).

[1264] 실시예 41: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)프로판아미드



[1265]

[1266] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)프로판노에이트: DCM(5 ml) 중의 소듐 설페이트(3 g, 21.1 mmol)의 교반 중인 현탁액을 벤즈알데히드(0.229 ml, 2.26 mmol) 및 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세트레이트 하이드로클로라이드(500 mg, 2.26 mmol)로 처리하였다. 생성된 탁한 혼합물을 Et₃N(0.314 ml, 2.26 mmol)으로 처리하고 RT에서 6 h 동안 교반하였다. Et₂O(20 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 THF(20 ml)에 용해시키고, -78 °C로 냉각시키고, 여기에 LiHMDS(2.26 ml, 2.26 mmol, THF 중의 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1 h 동안 교반한 후, 요오도메탄(0.141 ml, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT로 가온시키고 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 물(30 ml)과 EtOAc(30 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(30 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 오일(508 mg)을 제공하였다. 이 재료를 THF(10 ml)에 용해시키고, -78 °C로 냉각시키고, LiHMDS(2.26 ml, 2.26 mmol, THF 중의 1 M)로 점적 처리하였다. 혼합물을 -78 °C에서 30 min 동안 교반한 후, 요오도메탄(0.141 ml, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT로 가온시키고 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 물(30 ml)과 EtOAc(30 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 이 재료를 DCM(10 ml) 중의 TFA(2 ml)로 처리하고, 생성된 혼합물을 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하고, 이를 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(240 mg)을 갈색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1267]

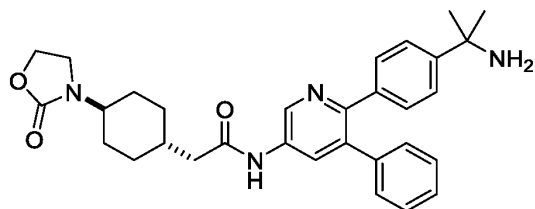
단계 2: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)프로판노산: DCM(2.5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(120 mg)의 용액을 DIPEA(231 µl, 1.33 mmol) 및 아세트산 무수물(62.5 µl, 0.662 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼에 통과시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 연황색 오일을 제공하였으며, 이는 정치시에 고형화되었다. 이 재료를 THF(3 ml)와 MeOH(1 ml)의 혼합물에 용해시킨 후에 2 M LiOH(aq)(331 µl, 0.662 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 2 h 동안 교반한 후, 부가적인 2 M LiOH(aq)(331 µl, 0.662 mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 60 °C에서 1 h 동안 가열한 후에 냉각시키고 1 M HCl(aq)(1.5 ml)로 처리하였다. 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 MeOH 중의 SCX의 컬럼에 통과시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물 (44 mg)을 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1268]

단계 3: 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)프로판아미드: DMF(2 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(42 mg) 및 HATU(82 mg, 0.217 mmol)의 용액을 DIPEA(41.3 µl, 0.236 mmol)로 처리하고, 생성된 적색 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하고, 여기에 중간체 8(82 mg, 0.197 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 부가적인 HATU(82 mg, 0.217 mmol) 및 DIPEA(41.3 µl, 0.236 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 50 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시킨 후에 EtOAc(20 ml)로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 물(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(5 ml) 중의 TFA(0.5 ml)로 처리하고 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-60% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(19 mg, 0.035 mmol, 95% 순도)을 제공하

였다. LCMS(방법 1): 2.56 min에서 m/z 511 (M+H)⁺, 509 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.40 - 2.17 (m, 4H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 6H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.21 - 0.87 (m, 6H).

[1269] 실시예 42: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1270]

[1271] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-((2-클로로에톡시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(0.5 g, 2.25 mmol)의 용액을 Et₃N(1.57 ml, 11.3 mmol)에 이어서 2-클로로에틸 클로로포르메이트(0.467 ml, 4.51 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 부가적인 2-클로로에틸 클로로포르메이트(0.234 ml, 2.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 추가로 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(10 ml)로 켄칭하고 DCM(10 ml)으로 추출한 후, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(609 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1272] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 상기 단계 1의 산물(609 mg)의 용액을 소듐 하이드라이드(417 mg, 10.4 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 부가적인 양(417 mg, 10.4 mmol, 광유 중의 60% w/w)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 추가로 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(10 ml)로 켄칭하고 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(2×50 ml) 및 DCM(50 ml)으로 순차적으로 추출하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(254 mg, 0.975 mmol, 98% 순도)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 2.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 5H), 1.57 (qd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (qd, *J* = 13.0, 3.4 Hz, 2H).

[1273] 단계 3: 2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트산: THF(5 ml) 및 MeOH(1 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(253 mg, 0.971 mmol)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(991 μ l, 1.98 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 진공 중에 농축하고, 잔류물을 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(20 ml)로 추출하고, 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시키고, 진공 중에 농축하여 표제 화합물(162 mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

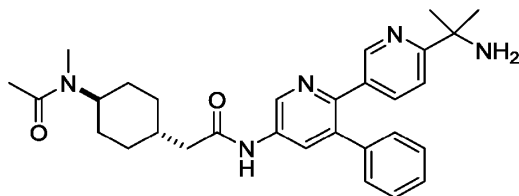
[1274] 단계 4: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 5 일 동안 가열한 점을 제외하고는, 실시예 17 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(3 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(50.7 mg), DIPEA(78 μ l, 0.446 mmol), HATU(85 mg, 0.223 mmol), 및 중간체 2(30 mg, 0.074 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(32 mg, 0.051 mmol, 98% 순도)을 연분홍색 유리로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.31 min에서 m/z 613 (M+H)⁺.

[1275] 단계 5: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 반응 혼합물을 2 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 4로부터의 산물(32 mg, 0.051 mmol, 98% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(15 mg, 0.029 mmol, 99% 순도)을 무색 유리로서 단리하였다. 워크-업 후에, 산물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카

보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하였다. LCMS(방법 2): 1.81 min에서 m/z 513 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 10.27 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 4H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.57 (m, 7H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 2H).

[1276]

실시예 43: *N*-(6'-(2-아미노프로판-2-일)-3-페닐-[2,3'-비피리딘]-5-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



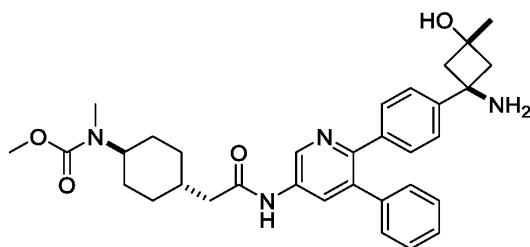
[1277]

[1278]

실시예 17 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(4 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(47.5 mg, 0.222 mmol), 중간체 21(60 mg), HATU(282 mg, 0.742 mmol), 및 DIPEA(196 μ l, 1.19 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.044 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.32 min에서 m/z 500 (M+H)⁺, 498 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.36 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 1H, 주요 피크), 3.64 - 3.45 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.27 - 1.03 (m, 2H).

[1279]

실시예 44: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1280]

[1281]

단계 1: 벤질 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 4 단계 1로부터의 산물(41.1 mg, 0.135 mmol), 및 Et₃N(62.6 μ l, 0.449 mmol)의 혼합물을 EtOAc(0.5 ml)에 용해시키고 T3P(132 μ l, 0.224 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 48 h 동안 정치시켰다. 혼합물을 물(1 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)(1 ml)로 염기성화하였다. 5 min 후에, 혼합물을 DCM(4 ml)으로 추출하고, DCM(1 ml)으로 세척하면서 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 합하여 진공 중에 농축하여 황색 검을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(54 mg, 0.072 mmol, 98% 순도)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.51 min에서 m/z 733 (M+H)⁺.

[1282]

단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(54 mg, 0.072 mmol, 98% 순도)을 EtOH(3.68 ml)에 용해시키고 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm 카트리지, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 생성된 용액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(20 mg, 0.032 mmol, 95% 순도)을 제공하였다.

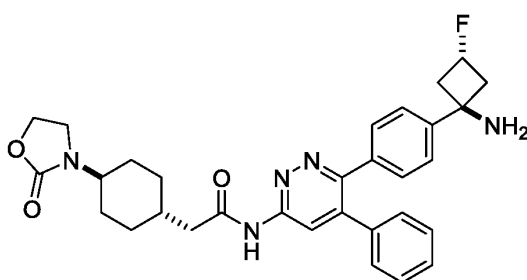
도)을 연황색 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 599 (M+H)⁺, 300 (M+2H)²⁺.

[1283]

단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 34에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(20 mg, 0.032 mmol, 95% 순도), 메틸 클로로포르메이트(3.10 μ l, 0.040 mmol), 및 Et₃N(23 μ l, 0.167 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(4 mg, 6.97 μ mol, 97% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 557 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*⁴) δ 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 3.90 - 3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.26 - 1.06 (m, 2H).

[1284]

실시예 45: N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소사줄리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1285]

[1286]

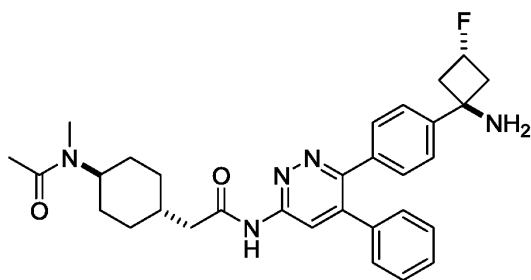
단계 1: tert-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(5 ml) 중의 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(158 mg, 0.767 mmol, 제US2008/0045536호에 따라 제조), 중간체 13 단계 5의 산물(300 mg), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(89 mg, 0.077 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(863 μ l, 1.73 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(103 mg, 0.213 mmol, 90% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.61 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H) 1.33 (s, 9H, 주요 피크), 1.13 (s, 9H, 부수적 피크). 화합물은 6% w/w의 잔류 EtOAc 및 3% w/w의 잔류 DCM을 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1287]

단계 2: N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소사줄리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 34 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(41.8 mg), 상기 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.083 mmol, 90% 순도), HATU(105 mg, 0.276 mmol), 및 DIPEA(107 μ l, 0.644 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(5.5 mg, 10.2 μ mol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 544 (M+H)⁺, 542 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 9H), 5.34 (dq, *J* = 56.9, 6.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H, 용매에 의해 불분명함), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.27 - 0.96 (m, 3H).

[1288]

실시예 46: N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



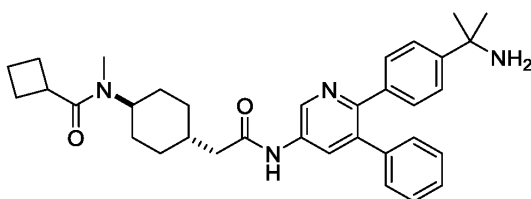
[1289]

[1290]

실시예 34 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(39.3 mg), 실시예 45 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.083 mmol, 90% 순도), HATU(105 mg, 0.276 mmol), 및 DIPEA(107 μ l, 0.644 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 0.013 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.43 min에서 m/z 530 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.30 (s, 1H, 부수적 피크), 11.28 (s, 1H, 주요 피크), 8.36 (s, 1H, 부수적 피크), 8.35 (s, 1H, 주요 피크), 7.48 - 7.20 (m, 9H), 5.35 (dp, J = 56.7, 6.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 3.63 - 3.50 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.60 - 2.47 (m, 2H, 용매에 의해 불분명함), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.20 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 4H), 1.28 - 1.04 (m, 2H).

[1291]

실시예 47: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로부탄카복사미드



[1292]

[1293]

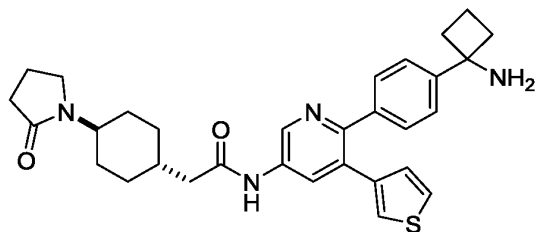
단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸사이클로부탄카복사미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 산물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-5% MeOH/DCM)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 24 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml) 중의 실시예 4 단계 3으로부터의 산물(30 mg, 0.054 mmol), 사이클로부탄카복실산으로부터의 산물(17.9 μ l, 0.189 mmol), DIPEA(28.2 μ l, 0.162 mmol), 및 HATU(41 mg, 0.108 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(28.5 mg, 0.044 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.54 min에서 m/z 320 (M+2H)²⁺, 639 (M+H)⁺.

[1294]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로부탄카복사미드: 반응 혼합물을 3 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(2 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 1로부터의 산물(25.6 mg, 0.039 mmol, 98% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(16.7 mg, 0.030 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.61 min에서 m/z 261 (M+2H-NH₃)²⁺, 270 (M+2H)²⁺, 522 (M+H-NH₃)⁺, 539 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 7H), 7.21 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.87 (br s, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.70 (m, 5H), 1.62 - 1.50 (m, 9H), 1.21 - 1.17 (m, 2H).

[1295]

실시예 48: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1296]

[1297]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(4-클로로부탄아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(0.5 g, 2.26 mmol)의 용액을 Et₃N(1.57 ml, 11.3 mmol)에 이어서 4-클로로부타노일 클로라이드(0.505 ml, 4.51 mmol)로 처리하고, RT에서 18 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 부가적인 Et₃N(1.57 ml, 11.3 mmol) 및 4-클로로부타노일 클로라이드(0.505 ml, 4.51 mmol)로 처리하고, RT에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 켄칭하고 EtOAc(2×20 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 연황색 오일을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(453 mg)을 연황색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1298]

단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세테이트: THF(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(453 mg)의 용액을 소듐 하이드라이드(438 mg, 10.9 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(10 ml)로 켄칭하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(10 ml)과 물(10 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 오렌지색 오일을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(169 mg, 0.601 mmol, 90% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (tt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 5H), 1.45 (qd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (qd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H).

[1299]

단계 3: 2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트산: THF(5 ml) 및 MeOH(1 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(169 mg, 0.601 mmol)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(400 μl, 0.801 mmol)로 처리하고 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 부가적인 2 M LiOH(aq)(400 μl, 0.801 mmol)로 처리하고 2 일 동안 가열을 계속하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 생성된 백색 침전을 Et₂O로 세척하면서 여과에 의해 수집하고 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(152 mg, 0.641 mmol, 95% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 3.83 (tt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.56 (qd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.16 (qd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H).

[1300]

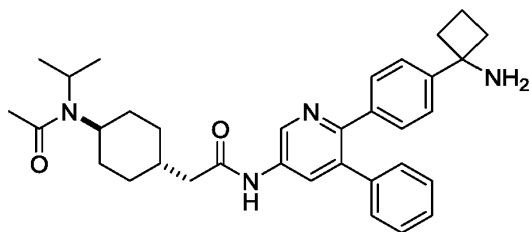
단계 4: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-(티오펜-3-일)피롤리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DMF(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(53.4 mg, 0.225 mmol, 95% 순도), DIPEA(124 μl, 0.712 mmol), 및 HATU(90 mg, 0.237 mmol)의 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. DMF(1 ml) 중의 중간체 15(50 mg, 0.113 mmol, 95% 순도)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 총 3 일 동안 가열하였다. 18 h 후 및 2 일 후에 DMF(1 ml) 중의 부가적인 상기 단계 3으로부터의 산물(53.4 mg, 0.225 mmol, 95% 순도), HATU(90 mg, 0.237 mmol), 및 DIPEA(124 μl, 0.712 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 제3일 후에 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물(5 ml)로 희석하고, 생성된 침전을 물(50 ml)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 이 재료를 DCM(20 ml)에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(51 mg, 0.080 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.34 min에서 m/z 629 (M+H)⁺.

[1301]

단계 5: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피롤리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클

로핵실)아세트아미드: 반응 혼합물을 18 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA와 상기 단계 4로부터의 산물(36 mg, 0.056 mmol, 99% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(25 mg, 0.045 mmol, 96% 순도)을 미색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 2): 1.98 min에서 m/z 529 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 3.72 (tt, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.27 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.40 (m, 13H), 1.17 - 1.08 (m, 2H).

[1302] 실시예 49: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로핵실)아세트아미드



[1303]

[1304] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아미노)사이클로핵실)아세테이트: 1,2-디클로로에탄(5 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로핵실)아세테이트 하이드로클로라이드(500 mg, 2.26 mmol), 아세트산(387 μl, 6.77 mmol), 아세톤(1.66 ml, 22.6 mmol), 및 활성 분자체의 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.43 g, 6.77 mmol)로 처리하고 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 ml) 및 K₂CO₃(2 g)로 처리하고 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 상 분리 카트리지를 통해 혼합물을 여과하고 유기 상을 진공 중에 농축하여 연황색 오일을 제공하였다. 이 재료를 EtOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 EtOH로 세척한 후에 산물을 EtOH 중의 암모니아의 2 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(526 mg, 2.20 mmol, 95% 순도)을 무색 투명한 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 - 0.96 (m, 10H).

[1305] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로핵실)아세테이트: 18 h 후에 부가적인 아세트산 무수물(109 μl, 1.15 mmol) 및 DIPEA(402 μl, 2.30 mmol)를 첨가하고 워크 업 전에 24 h 동안 교반을 계속한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(3 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(238 mg, 0.998 mmol, 95% 순도), 아세트산 무수물(109 μl, 1.15 mmol), 및 DIPEA(402 μl, 2.30 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(310 mg)을 무색 투명한 오일로서 분리하였다.

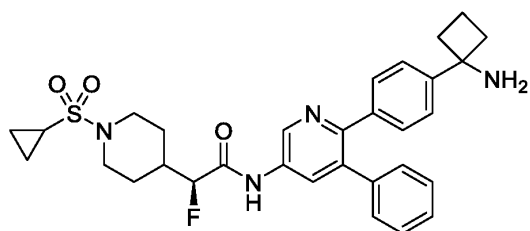
[1306] 단계 3: 2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로핵실)아세트산: 18 h 후에 반응을 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 48 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 및 MeOH(1 ml) 중의 2 M LiOH(aq)(400 μl, 0.801 mmol)와 상기 단계 2로부터의 산물(310 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(286 mg)을 점착성 백색 고체로서 분리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1307] 단계 4: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로핵실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 4 일 동안 가열한 점을 제외하고는, 실시예 17 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(3 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(58.1 mg), DIPEA(84 μl, 0.481 mmol), HATU(92 mg, 0.241 mmol), 및 중간체 8(50 mg, 0.120 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(50 mg)을 연분홍색 유리로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.53 min에서 m/z 639 (M+H)⁺.

[1308] 단계 5: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로핵실)아세트아미드: 반응 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한. 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 4로부터의 산물(50 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.040 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 분리하였다. 워크-업 후에, 산물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네

이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하였다. LCMS(방법 2): 2.15 min에서 m/z 539.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.26 (s, 1H, 주요 피크), 10.23 (s, 1H, 부수적 피크), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 3.99 - 3.86 (m, 1H, 부수적 피크), 3.53 - 3.38 (m, 1H, 주요 피크), 3.02 (br s, 2H, 주요 피크), 2.42 - 2.20 (m, 4H 및 2H 부수적 피크), 2.18 - 1.88 (m, 8H), 1.85 - 1.50 (m, 6H), 1.41 - 1.38 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 5H).

[1309] 실시예 50: (S)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드



[1310]

[1311]

단계 1: (S)-벤질 4-(2-(4-이소프로필-5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트: DCM(50 ml) 중의 2-(1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)아세트산(2.01 g, 7.25 mmol)의 교반 중인 용액을 옥살릴 클로라이드(0.698 ml, 7.98 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 환류 중에 1 h 동안 가열한 후, 진공 중에 농축하였다. 미정제 산 클로라이드를 DCM(20 ml)에 용해시켰다. 별도의 용기에서, DCM(20 ml) 중의 (S)-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온(1.14 g, 7.25 mmol)의 교반 중인 용액을 -78 °C로 냉각시키고 *n*-부틸리튬(2.95 ml, 7.98 mmol, 헥산 중의 2.7 M)으로 점적 처리하였다. 생성된 용액을 0-5 °C로 가온하고 이 온도에서 30 min 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 산 클로라이드 용액으로 점적 처리하였다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 1 h 동안 교반한 후, RT로 가온하고 16 h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(50 ml)로 켄칭하고, 상을 분배하고 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80 g 카트리지, 0-40% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하고, MeOH 중에 적절한 분획을 합하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(2.23 g, 4.55 mmol, 85% 순도)을 투명한 유동성 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 - 7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 16.1, 6.7 Hz, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.74 (dd, J = 16.1, 6.8 Hz, 1H), 2.12 (pd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 화합물은 7% w/w의 잔류 EtOAc, 4% w/w의 잔류 DCM, 및 2% w/w의 잔류 MeOH를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1312]

단계 2: 벤질 4-((S)-1-플루오로-2-((S)-4-이소프로필-5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트: DCM(60 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(2.23 g, 5.35 mmol)의 용액을 0-5 °C로 냉각시키고 티타늄(IV) 클로라이드(0.886 ml, 8.03 mmol)로 점적 처리하였다. 생성된 혼합물을 5 min 동안 교반한 후에 Et₃N(1.49 ml, 10.7 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 추가로 30 min 동안 온도를 0-5 °C로 유지하면서 교반한 후, *N*-플루오로-*N*-(페닐설폰닐)벤젠설폰아미드(3.38 g, 10.7 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 3 h 동안 RT에서 교반한 후에 DCM(30 ml) 및 EtOAc(60 ml)로 행구면서 실리카 겔의 패드에 통과시켰다. 여액을 합하여 진공 중에 농축하고, 잔류물을 EtOAc(40 ml)에 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(40 ml)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(2×20 ml)로 추출하고 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-35% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제하여 표제 화합물(3.00 g)을 제공하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1313]

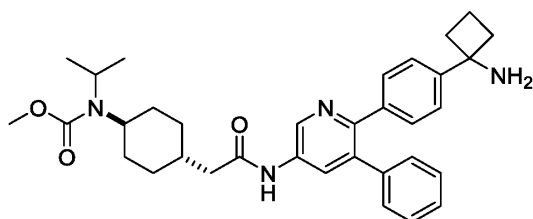
단계 3: (S)-2-(1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트산: N₂의 분위기 하에 상기 단계 2로부터의 산물(3.00 g)을 EtOH 중의 팔라듐(1.47 g, 탄소 상의 5% w/w, 유형 87L 페이스트)의 현탁액에 첨가하였

다. 용기를 H₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(20 ml) 중의 MeOH의 50% v/v 용액에 이어서 MeOH(20 ml)로 행구면서 셀라이트®의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 합하여 진공 중에 농축하고, 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 황색 오일(1.14 g)을 제공하였다. 이 재료의 일부(300 mg)를 DCM(10 ml) 중에 디메틸아미노피리딘(12 mg, 0.100 mmol) 및 DIPEA(349 μ l, 2.00 mmol)와 합하고 사이클로프로판설폰일 클로라이드(131 μ l, 1.30 mmol)로 점적 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 ml)으로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml) 및 염수(20 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제하여 연황색 오일(130 mg)을 제공하였다. 이 재료를 THF(3 ml) 및 물(1 ml) 중의 30% w/w H₂O₂(aq)(0.6 ml, 5.87 mmol)와 합하고, 0-5 °C로 냉각시키고, LiOH(12 mg, 0.482 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 5 min 동안 교반한 후에 RT로 가온시키고 90 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M NaOH(aq)(5 ml)와 EtOAc(10 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 2 M NaOH(aq)(5 ml)로 추출하고 수성 상을 합하여 1 M HCl(aq)로 산성화한 후에 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(93 mg, 0.333 mmol, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.63 min에서 m/z 266 (M+H)⁺, 264 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 48.7, 4.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.42 (qd, J = 12.3, 4.1 Hz, 2H), 1.02 - 0.83 (m, 4H).

[1314] 단계 4: (S)-tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(1-(사이클로프로판설폰일)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: THF(4 ml) 중에 상기 단계 3으로부터의 산물(46 mg, 0.164 mmol, 95% 순도)을 중간체 8(60 mg, 0.144 mmol) 및 Et₃N(0.110 ml, 0.788 mmol)과 합하고 HATU(0.180 g, 0.473 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 중에 실리카 상에 직접 농축하고 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-75% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(90 mg, 0.129 mmol, 95% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.92 min에서 m/z 663 (M+H)⁺.

[1315] 단계 5: (S)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(1-(사이클로프로판설폰일)피페리딘-4-일)-2-플루오로아세트아미드: DCM(5 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(90 mg, 0.129 mmol, 95% 순도)의 용액을 TFA(0.418 ml)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시키고, Et₂O(10 ml)로 희석하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여액을 DCM(5 ml)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)와 함께 1 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(22 mg, 0.034 mmol, 87% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.52 min에서 m/z 563 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.20 (m, 9H), 5.13 (dd, J = 48.5, 4.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 1.95 (m, 6H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.44 (m, 3H), 1.10 - 0.92 (m, 4H). 화합물은 6% w/w의 테트라메틸우레아 및 7% w/w의 잔류 DCM을 함유하였다.

[1316] 실시예 51: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트



[1317]

[1318] 단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반한 후에 50 °C에서 2 일 동안 가열한 점을 제외하고는, 실시예 17 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 2-(트랜스-4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트산(358 mg, 1.23 mmol), DIPEA(429 μ l, 2.46 mmol), HATU(467 mg, 1.23 mmol), 및 중간체 8(340 mg, 0.818 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(429 mg)을 연황색 유리로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

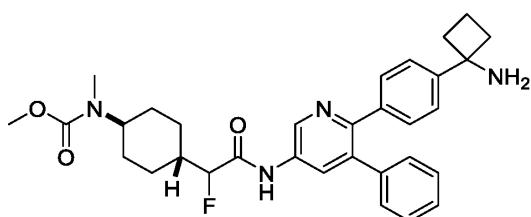
[1319] 단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: EtOH(50 ml) 및 THF(50 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(429 mg)의 용액을 N₂의 분위기 하에 팔라듐(663 mg, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)으로 처리하였다. 이어서, 용기를 H₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기 하에 18 h 동안 교반하였다. 용기를 N₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 MeOH(50 ml)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 표제 화합물(208 mg, 0.349 mmol, 93% 순도)을 연황색 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.74 min에서 m/z 555 (M+H)⁺.

[1320] 단계 3: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(이소프로필아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물로부터 분자체가 생략되었고 워크 업 후에 재료를 SCX 상에 로딩하지 않고 대신에 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 49 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디클로로에탄(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(208 mg, 0.349 mmol, 93% 순도), 소듐 트리아세톡시비로하이드라이드(238 mg, 1.125 mmol), 아세톤(275 μ l, 3.75 mmol), 및 아세트산(64.4 μ l, 1.13 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(82 mg, 0.136 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.78 min에서 m/z 597 (M+H)⁺.

[1321] 단계 4: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: THF(1 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(40 mg, 0.066 mmol, 99% 순도)의 혼합물을 DIPEA(70.2 μ l, 0.402 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(15.6 μ l, 0.201 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 부가적인 DIPEA(70.2 μ l, 0.402 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(15.6 μ l, 0.201 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 24 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc(10 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)로 세척하였다. 상을 분리하고, 상 분리 카트리지를 통해 유기 상을 여과하여 연한 오렌지색 오일을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH₃/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(27 mg, 0.041 mmol)을 무색 투명한 유리로서 제공하였다. HPLC(방법 1): R_T 2.84 min.

[1322] 단계 5: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: 반응 혼합물을 2 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 4로부터의 산물(27 mg, 0.041 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(17 mg, 0.030 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.42 min에서 m/z 555 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 5H), 1.89 - 1.68 (m, 5H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 8H).

[1323] 실시예 52: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트

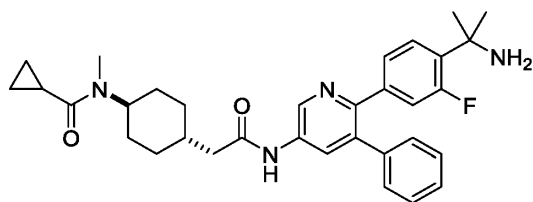


[1324]

- [1325] 단계 1: 벤질 메틸(트랜스-4-(2-옥소-2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)에틸)사이클로헥실)카바메이트: 실시예 50 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 실시예 4 단계 1로부터의 산물(193 mg, 0.619 mmol, 98% 순도), 옥살릴 클로라이드(66 μ l, 0.758 mmol), *n*-부틸리튬(234 μ l, 0.633 mmol, 헥산 중의 2.7 M), 및 옥사졸리딘-2-온(46 mg, 0.528 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(50 mg, 0.131 mmol, 98% 순도)을 투명한 검으로서 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 - 7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 5H), 1.14 - 0.98 (m, 2H). 반응을 더 큰 규모로 반복하여 부가적인 표제 화합물(64 mg)을 제공하였다. 재료를 합하고 후속 반응에 직접 사용하였다.
- [1326] 단계 2: 벤질 (트랜스-4-(1-플루오로-2-옥소-2-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 50 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(10 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(114 mg, 0.304 mmol), 티타늄(IV) 클로라이드(50 μ l, 0.457 mmol), Et₃N(85 μ l, 0.609 mmol), 및 *N*-플루오로-*N*-(페닐설폰)벤젠설폰아미드(192 mg, 0.609 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(50 mg)을 투명한 오일로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1327] 단계 3: 2-(트랜스-4-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)-2-플루오로아세트산: THF(3 ml) 및 물(1 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg) 및 과산화수소(0.195 ml, 1.91 mmol)의 용액을 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고 LiOH(4.58 mg, 0.191 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 5 min 동안 교반한 후에 RT로 가온시키고 90 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M NaOH(aq)(5 ml)와 EtOAc(10 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 2 M NaOH(aq)(5 ml)로 추출하고 수성 상을 합하여 1 M HCl(aq)로 산성화한 후에 EtOAc(3 $\times$ 10 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(33 mg)을 무색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.
- [1328] 단계 4: 벤질 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: THF(8 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(33 mg), Et₃N(65 μ l, 0.464 mmol), 및 중간체 8(39 mg, 0.093 mmol)의 용액을 HATU(106 mg, 0.278 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)로 희석하고, EtOAc(2 $\times$ 20 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(46 mg, 0.061 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.99 min에서 m/z 721 (M+H)⁺.
- [1329] 단계 5: *tert*-부틸 (1-(4-(5-(2-플루오로-2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: N₂의 분위기 하에 상기 단계 4로부터의 산물(46 mg, 0.061 mmol, 95% 순도)을 EtOH(10 ml) 및 아세트산(2 방울) 중의 팔라듐(6.8 mg, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)의 현탁액에 첨가하였다. 용기를 H₂로 퍼징하고, 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(10 ml)로 행구면서 셀라이트®의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(30 mg)을 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.
- [1330] 단계 6: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: THF(5 ml) 중의 상기 단계 5로부터의 산물(30 mg)의 혼합물을 DIPEA(53.6 μ l, 0.307 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(11.9 μ l, 0.153 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 32 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(5 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml) 사이에 분배하였다. 상 분리 카트리지를 통해 상을 여과하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(3 ml)에 용해시키고 TFA(153 μ l, 1.99 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19 $\times$ 50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(3 mg, 5.45 μ mol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.64 min에서 m/z 545 (M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.15 (m, 4H),

4.98 (dd, $J = 48.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.91 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.72 (m, 8H), 1.69 - 1.22 (m, 7H).

[1331] 실시예 53: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드



[1332]

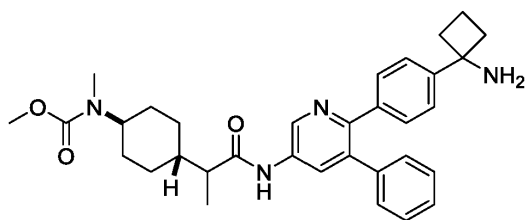
[1333] 단계 1: 벤질 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 교반한 점을 제외하고는, 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(3 ml) 중의 중간체 19(140 mg, 0.332 mmol), 실시예 4 단계 1로부터의 산물(152 mg, 0.498 mmol), Et₃N(278 μ l, 1.99 mmol), 및 T3P(0.587 ml, 0.996 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(101 mg, 0.134 mmol, 94% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.96 min에서 m/z 709 (M+H)⁺.

[1334] 단계 2: *tert*-부틸 (2-(2-플루오로-4-(5-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: MeOH(10 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(100 mg, 0.133 mmol, 94% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm 카트리지, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(77 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1335] 단계 3: *tert*-부틸 (2-(2-플루오로-4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 RT에서 교반한 점을 제외하고는, 실시예 4 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(1.5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(36 mg), 사이클로프로판카복실산으로부터의 산물(4.8 μ l, 0.060 mmol), Et₃N(45.6 μ l, 0.327 mmol), 및 T3P(96 μ l, 0.163 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(11 mg, 0.017 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.57 min에서 m/z 643 (M+H)⁺.

[1336] 단계 4: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드: 실시예 31 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(3 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 3으로부터의 산물(11 mg, 0.017 mmol, 97% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(8.5 mg, 0.015 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 543 (M+H)⁺. ¹H NMR (2:1 비의 2개의 회전 이성체) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 1H, 주요 피크), 4.11 - 3.90 (m, 1H, 부수적 피크), 2.96 (s, 3H, 주요 피크), 2.70 (s, 3H, 부수적 피크), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.32 (m, 8H), 1.34 - 1.00 (m, 4H), 0.78 - 0.60 (m, 4H).

[1337] 실시예 54: 메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1338]

[1339]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)프로판노에이트: THF(10 ml) 중의 실시예 1 단계 2로부터의 산물(337 mg, 1.01 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, LiHMDS(1.11 ml, 1.11 mmol, THF 중의 1 M)로 처리하고, 이 온도에서 15 min 동안 교반하였다. 혼합물을 요오도메탄(139 μ l, 2.22 mmol)으로 처리하고, 가온시키고, RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq)(10 ml)로 킨칭하고 EtOAc(10 ml)로 추출하였다. 추출액을 진공 중에 농축하여 연황색 오일을 제공하였다. 이 재료를 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-40% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(172 mg, 0.436 mmol, 88% 순도)을 무색 투명한 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.70 min에서 m/z 348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1340]

단계 2: 2-(트랜스-4-((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)프로판노산: THF(5 ml) 및 MeOH(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(172 mg, 0.436 mmol, 88% 순도)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(495 μ l, 0.990 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 6 일 동안 가열하고, 이 시간 동안 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 1 M HCl(aq)로 산성화하고, 생성된 백색 침전을 Et_2O 로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(121 mg, 0.352 mmol, 93% 순도)을 점착성 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.21 min에서 m/z 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1341]

단계 3: 벤질 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 17 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(57.6 mg, 0.167 mmol, 93% 순도), DIPEA(63 μ l, 0.361 mmol), HATU(68.6 mg, 0.180 mmol), 및 중간체 8(50 mg, 0.120 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(33 mg, 0.041 mmol, 90% 순도)을 무색 투명한 유리로서 단리하였다. HPLC(방법 1): R_T 2.94 min.

[1342]

단계 4: tert-부틸 (1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)프로판아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 51 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOH(50 ml) 및 THF(50 ml) 중의 팔라듐(44.1 mg, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)을 사용하는 상기 단계 3으로부터의 산물(33 mg, 0.041 mmol, 90% 순도)의 수소화로부터 표제 화합물(24 mg, 0.037 mmol, 89% 순도)을 암갈색 유리로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.80 min에서 m/z 583 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1343]

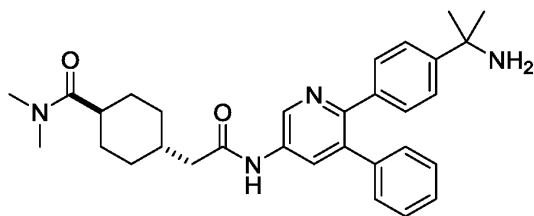
단계 5: 메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: THF(2 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(24 mg, 0.037 mmol, 89% 순도)의 혼합물을 DIPEA(43.2 μ l, 0.247 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(9.57 μ l, 0.124 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq)(5 ml)로 킨칭하고 EtOAc(3 $\times$ 10 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(20 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(22 mg, 0.029 mmol, 84% 순도)을 연갈색 유리로서 제공하였다. HPLC(방법 1): R_T 2.67 min.

[1344]

단계 6: 메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(1-아미노)사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 반응 혼합물을 2 h 동안 교반한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 7에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(0.5 ml) 중의 90%(v/v) TFA 및 상기 단계 5로부터의 산물(22 mg, 0.029 mmol, 84% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(8 mg, 0.015 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 단리하였다. 워크-업 후에, 산물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19 $\times$ 50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하였다. LCMS(방법 2): 2.27 min에서 m/z 541 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 -

7.27 (m, 5H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 3.89 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 6H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 6H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 1H).

[1345] 실시예 55: 트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산카복사미드



[1346]

[1347] 단계 1: 2-(트랜스-4-(메톡시카보닐)사이클로헥실)아세트산: DCM(20 ml) 중의 트랜스-4-(메톡시카보닐)사이클로헥산카복실산(5.12 g, 27.5 mmol) 및 옥살릴 클로라이드(2.89 ml, 33.0 mmol)의 용액을 DMF(2 방울)로 처리하고, 생성된 혼합물을 환류 중에 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, THF(20 ml)로 희석하고, (트리메틸실릴)디아조메탄(41.2 ml, 82 mmol, 헥산 중의 2 M)으로 점적 처리하였다. 생성된 혼합물을 어두운 곳에서 3 h 동안 교반한 후에 비등이 중단될 때까지 AcOH로 켄칭하였다. 혼합물을 물(30 ml)로 희석하고 DCM(2×20 ml)으로 추출하였다. 추출액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 THF와 물의 혼합물(9:1)에 용해시키고, 0-5 °C로 냉각시키고, 은 트리플루오로아세테이트(0.778 g, 3.30 mmol) 및 Et₃N(11.5 ml, 82 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 32 h 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M NaOH(aq)(60 ml)로 희석하고 EtOAc(2×50 ml)로 세척하였다. 수성 상을 HCl(aq)로 산성화하고 EtOAc(2×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(3.87 g)을 유동성 갈색 오일로서 제공하였으며, 이는 정치시에 고형화되었다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1348] 단계 2: 트랜스-메틸 4-(2-((6-(4-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥산카복실레이트: 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반한 후에 워크 업한 점을 제외하고는, 실시예 1 단계 6에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(20 ml) 중의 중간체 2(350 mg, 0.867 mmol), 상기 단계 1로부터의 산물(261 mg), Et₃N(604 μl, 4.34 mmol), 및 HATU(989 mg, 2.60 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(316 mg, 0.469 mmol, 87% 순도)을 점성 오렌지색 오일로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.55 min에서 m/z 586 (M+H)⁺. 화합물은 13%(UV에 의함)의 잔류 중간체 2를 함유하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

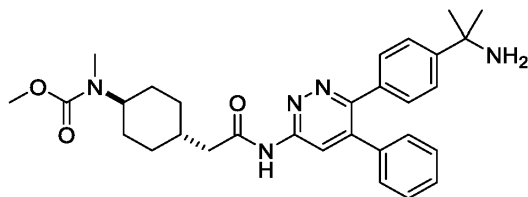
[1349] 단계 3: 트랜스-4-(2-((6-(4-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥산카복실산: THF (8 ml), 물(4 ml), 및 MeOH(4 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(316 mg, 0.469 mmol, 87% 순도)의 용액을 LiOH(19 mg, 0.809 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 2 M NaOH(aq)(5 ml)로 희석하고 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(120 mg, 0.204 mmol, 97% 순도)을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.24 min에서 m/z 572 (M+H)⁺.

[1350] 단계 4: tert-부틸 (2-(4-(5-(2-(트랜스-4-(디메틸카바모일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: THF(6 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(50 mg, 0.084 mmol, 97% 순도), Et₃N(0.110 ml, 0.787 mmol), 및 디메틸아민 하이드로클로라이드(21 mg, 0.262 mmol)의 용액을 HATU(0.100 g, 0.262 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(5 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml) 사이에 분배하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(70 mg)을 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1351] 단계 5: 트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산카복사미드: DCM(3 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(70 mg)의 용액을 TFA(0.180 ml, 2.34 mmol)

로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트 중의 5-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(4 mg, 7.94 μ mol, 99% 순도)을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 1): 1.33 min에서 m/z 499 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 7.26 - 7.13 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 (br s, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 5H), 1.45 - 1.22 (m, 8H), 1.18 - 1.00 (m, 2H).

[1352] 실시예 56: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1353]

[1354] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-((메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세테이트: DCM(25 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(2.00 g, 9.02 mmol)와 DIPEA(9.45 ml, 54.1 mmol)의 혼합물을 메틸클로로포름에이트(2.10 ml, 27.1 mmol)로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(100 ml)로 켄칭하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(2x50 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.97 g, 7.85 mmol, 97% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.48 (m, 5H), 1.23 - 0.91 (m, 7H).

[1355] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-((메톡시카보닐)메틸)아미노)사이클로헥실)아세테이트: THF(20 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(1.97 g, 7.85 mmol, 97% 순도)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 소듐 하이드라이드(453 mg, 11.3 mmol, 광유 중의 60% w/w)로 처리한 후, 15 min 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 요오도메탄(1.01 ml, 16.2 mmol)으로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(100 ml)로 켄칭하고 EtOAc(3x100 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(1.99 g, 7.50 mmol, 97% 순도)을 연한 오렌지색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.43 (m, 7H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 - 0.99 (m, 2H).

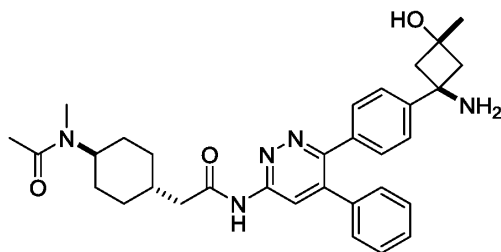
[1356] 단계 3: 2-(트랜스-4-((메톡시카보닐)메틸)아미노)사이클로헥실)아세트산: 실시예 26 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(10 ml), 물(10 ml), 및 MeOH(5 ml) 중의 LiOH(372 mg, 15.5 mmol)와 상기 단계 2의 산물(1.99 g, 7.50 mmol, 97% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(1.7 g, 6.67 mmol, 90% 순도)을 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.39 (m, 4H), 1.30 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H). 화합물은 5% w/w의 잔류 EtOAc를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1357] 단계 4: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DMF(5 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(42.5 mg, 0.167 mmol, 90% 순도) 및 HATU(106 mg, 0.278 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(0.113 ml, 0.649 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 실시예 30 단계 1로부터의 산물(50 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)로 희석하고 EtOAc(3x50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 물(3x50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축

하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시키고 TFA(1 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml) 중에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(베리안 프랩스타, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-40% MeCN)에 이어서 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(11 mg, 0.021 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 516 (M+H)⁺, 514 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 - 7.22 (m, 9H), 4.01 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.80 - 1.57 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.39 - 1.16 (m, 2H).

[1358]

실시예 57: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1359]

[1360]

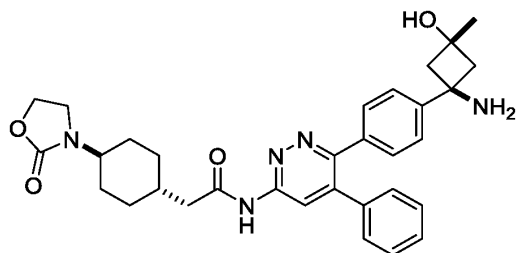
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 워크-업 후에 산물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(5 ml) 중의 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(217 mg, 1.05 mmol, 제US2008/0045536호에 따라 제조), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(500 mg, 1.05 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(122 mg, 0.105 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.19 ml, 2.37 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(272 mg, 0.579 mmol, 95% 순도)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 447 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.11 (m, 9H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (s, 3H).

[1361]

단계 2: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: EtOAc(3 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(47.8 mg) 및 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.106 mmol, 95% 순도)의 교반 중인 용액을 Et₃N(78 μ l, 0.560 mmol)으로 처리하고 RT에서 5 min 동안 교반하였다. T3P(0.198 ml, 0.336 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40 °C에서 45 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)로 희석하고 EtOAc(3x50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 물(3x50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시킨 후에 TFA(1 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 미정제 산물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-40% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(19 mg, 0.035 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.26 min에서 m/z 542 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.28 (s, 1H, 부수적 피크), 11.27 (s, 1H, 주요 피크), 8.36 (s, 1H, 부수적 피크), 8.35 (s, 1H, 주요 피크), 7.49 - 7.23 (m, 9H), 4.82 (s, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H, 주요 피크), 3.61 - 3.50 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 7H), 1.28 - 1.04 (m, 2H).

[1362]

실시예 58: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



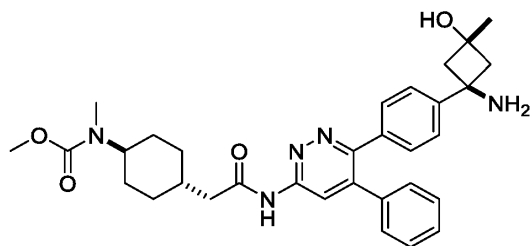
[1363]

[1364]

분취용 HPLC에 의한 정제 대신에 잔류물을 SCX의 컬럼 상에 로딩한 점을 제외하고는, 실시예 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, EtOAc(3 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(50.9 mg), 실시예 2 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.106 mmol, 95% 순도), Et₃N(78 μ l, 0.560 mmol), 및 T3P(0.198 ml, 0.336 mmol, EtOAc 중의 50% w/w)의 반응으로부터 표제 화합물(21 mg, 0.038 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시키고 진공 중에 농축하였다. LCMS(방법 1): 1.25 min에서 m/z 556 (M+H)⁺, 554 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 - 7.22 (m, 9H), 4.80 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 4H), 1.59 - 1.37 (m, 5H), 1.14 (m, 2H).

[1365]

실시예 59: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



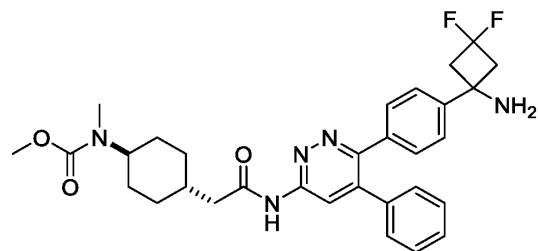
[1366]

[1367]

컬럼 크로마토그래피를 수행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 56 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(51.3 mg), 실시예 2 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.106 mmol, 95% 순도), HATU(63.9 mg, 0.168 mmol), 및 DIPEA(130 μ l, 0.784 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(29 mg, 0.052 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 558 (M+H)⁺, 556 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.52 - 7.20 (m, 9H), 4.78 (s, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 7H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).

[1368]

실시예 60: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1369]

[1370]

단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3,3-디플루오로사이클로부틸)카바메이트: 중간체 3 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(5 ml) 중의 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(200 mg, 0.973 mmol, 제US2008/0045536호에 따라 제조), *tert*-부틸 (3,3-디플루오로-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(500 mg, 1.22 mmol, 제W02009148916호에 따라

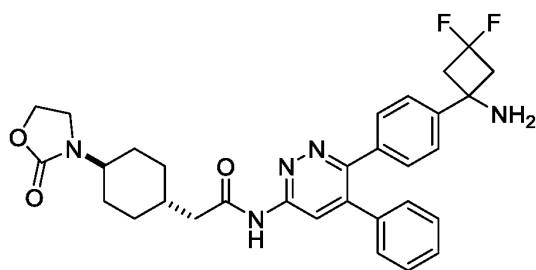
제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(112 mg, 0.097 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.09 ml, 2.19 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(103 mg, 0.091 mmol, 40% 순도)을 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.68 min에서 m/z 453 (M+H)⁺, 451 (M-H)⁻. 이 재료는 55% w/w의 트리페닐포스핀 옥사이드 및 5% w/w의 잔류 EtOAc를 함유하였으나, 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1371]

단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 컬럼 크로마토그래피를 수행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 56 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(50.2 mg), 상기 단계 1로부터의 산물(33 mg, 0.029 mmol, 40% 순도), HATU(83 mg, 0.219 mmol), 및 DIPEA(84 μ l, 0.511 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(11 mg, 0.019 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.62 min에서 m/z 564 (M+H)⁺, 562 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 9H), 3.76 (br, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.60 (m, 6H), 2.40 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.19 - 1.04 (m, 2H).

[1372]

실시예 61: N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



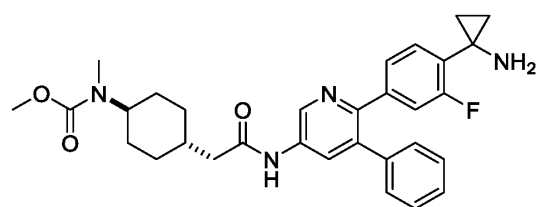
[1373]

[1374]

컬럼 크로마토그래피를 수행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 56 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(19.9 mg), 실시예 60 단계 1로부터의 산물(33 mg, 0.029 mmol, 40% 순도), HATU(33 mg, 0.088 mmol), 및 DIPEA(36 μ l, 0.204 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(4 mg, 7.12 μ mol, 99% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 562 (M+H)⁺, 560 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 9H), 4.24 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.65 (m, 5H), 1.59 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.06 (m, 2H).

[1375]

실시예 62: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1376]

[1377]

단계 1: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로판아민: 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴(2 g, 10.0 mmol)을 Et₂O(60 ml)에 현탁하고, 생성된 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(3.22 ml, 11.0 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 에틸마그네슘 브로마이드(7.33 ml, 22.0 mmol)를 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 30 min 동안 -78 °C에서 교반하였다. 혼합물을 1 h에 걸쳐 RT로 가온시킨 후, 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(4.44 ml, 35.0 mmol)를 적가하였다. 2 h 동안 교반을 계속한 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 1 M HCl(aq)(30 ml)로 키텅하였다. 혼합물을 Et₂O(50 ml)와 10% NaOH(aq)(30 ml)

사이에 분배하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 Et₂O로 추출하고, 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼(25 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(1.76 g, 7.27 mmol)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 2.30 (br s, 2H), 0.89 - 0.76 (m, 4H).

[1378] 단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로필)카바메이트: 중간체 2 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(50 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(1.76 g, 7.27 mmol), Et₃N(1.28 ml, 9.18 mmol), 및 Boc₂O(1.75 g, 8.03 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.56 g, 4.58 mmol, 97% 순도)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.54 min에서 *m/z* 274 (M+H-C₄H₈)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 (br s, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

[1379] 단계 3: *tert*-부틸 (1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(30 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(1.56 g, 4.58 mmol, 97% 순도), 비스-(피나콜레이트)디보론(1.66 g, 6.54 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(61 mg, 0.273 mmol), XPhos(261 mg, 0.545 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.61 g, 16.4 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(1.20 g, 2.86 mmol, 90% 순도)을 점착성 황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.23 (m, 21H), 1.15 - 0.99 (m, 4H).

[1380] 단계 4: *tert*-부틸 (1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)사이클로프로필)카바메이트: 반응 혼합물을 80 °C에서 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(40 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(585 mg, 3.03 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(1.20 g, 2.86 mmol, 90% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(350 mg, 0.303 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(3.41 ml, 6.82 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(820 mg, 1.97 mmol, 98% 순도)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.60 min에서 *m/z* 352 (M+H-C₄H₈)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.46 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H).

[1381] 단계 5: *tert*-부틸 (1-(2-플루오로-4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 상기 단계 4로부터의 산물(820 mg, 1.97 mmol, 98% 순도), 4,4,5,5-테트라메틸-2-페닐-1,3,2-디옥사보롤란(513 mg, 2.51 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(232 mg, 0.201 mmol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(2.26 ml, 4.52 mmol)를 디옥산(25 ml) 중에 함께 반응시킨 반응으로부터 표제 화합물(703 mg, 1.55 mmol)을 미색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.77 min에서 *m/z* 394 (M+H-C₄H₈)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 9.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 - 7.22 (m, 6H), 7.22 - 6.92 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H, 주요 피크), 1.25 (br s, 9H, 부수적 피크), 1.10 (br, 4H, 부수적 피크), 1.03 (br, 4H, 주요 피크).

[1382] 단계 6: *tert*-부틸 (1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)사이클로프로필)카바메이트: 반응 혼합물을 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, IPA(27 ml) 및 물(3 ml) 중의 상기 단계 5의 산물(695 mg, 1.55 mmol), 철 분말(864 mg, 15.5 mmol), 및 NH₄Cl(108 mg, 2.01 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(568 mg, 1.34 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.77 min에서 *m/z* 420 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.99 - 6.73 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).

[1383] 단계 7: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: THF(3 ml) 중의 상기 단계 6으로부터의 산물(50 mg, 0.118 mmol, 99% 순도), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(41.0 mg), DIPEA(62.5 μl, 0.358 mmol), 및 HATU(91 mg, 0.238 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 부가적인 HATU(46 mg, 0.119 mmol) 및

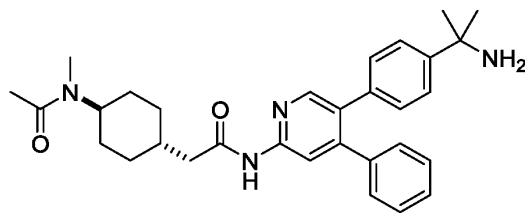
DIPEA(41.7 μ l, 0.239 mmol)를 첨가하고 30 h 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (10 ml)와 EtOAc(15 ml) 사이에 분배하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(15 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 50-90% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(28 mg, 0.043 mmol, 97% 순도)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.60 min에서 m/z 631 (M+H)⁺.

[1384]

단계 7: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 6으로부터의 산물(28 mg, 0.043 mmol, 97% 순도)의 교반 중인 용액을 TFA(1 ml, 13.0 mmol)로 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔류 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml) 중에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 25-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(15 mg, 0.028 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 531 (M+H)⁺, 529 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 3.92 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (br, 2H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 1.23 - 1.02 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 4H).

[1385]

실시예 63: *N*-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1386]

[1387]

단계 1: 벤질 (5-(4-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)카바메이트: 반응 혼합물을 환류 하에 18 h 동안 가열한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(200 ml) 중의 중간체 2 단계 2의 산물(2.29 g, 6.33 mmol), 중간체 20 단계 3으로부터의 산물(2.31 g, 5.97 mmol, 99% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.697 g, 0.603 mmol), 및 2 M $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (6.78 ml, 13.6 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(2.62 g, 4.82 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 3.03 min에서 m/z 538 (M+H)⁺.

[1388]

단계 2: *tert*-부틸 (2-(4-(6-아미노-4-페닐피리딘-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(2.62 g, 4.82 mmol, 99% 순도)을 EtOH(50 ml) 및 THF(50 ml)의 혼합물에 용해시키고, 용기를 N_2 로 퍼징하였다. 팔라듐(5.19 g, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)을 첨가하고, 용기를 추가로 N_2 로 퍼징하였다. 이어서, 용기를 H_2 로 퍼징한 후에 RT에서 H_2 의 분위기 하에 3 일 동안 교반하였다. 용기를 N_2 로 퍼징하고, 반응 혼합물을 MeOH(50 ml)에 이어서 DCM(5 ml)으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH_3/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(653 mg, 1.62 mmol)을 면상 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.71 min에서 m/z 404 (M+H)⁺.

[1389]

단계 3: *tert*-부틸 (2-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: DCE(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5(52.9 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(34.4 μ l, 0.260 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(500 μ l, 6.18 mmol) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg, 0.124 mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 상을 분리하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-5% (0.7 M NH_3/MeOH 용액)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(45 mg, 0.071 mmol, 95%

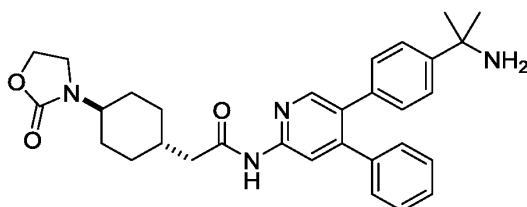
순도)을 백색 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.55 min에서 m/z 599 (M+H)⁺.

[1390]

단계 4: *N*-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(45 mg, 0.071 mmol, 95% 순도)의 용액을 TFA(29.0 μ l, 0.376 mmol)로 처리하고 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 부가적인 TFA(100 μ l)를 첨가하고 18 h 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼(100 mg) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(19 mg, 0.038 mmol, 99% 순도)을 무색 투명한 유리로서 제공하였다. LCMS (방법 1): 1.44 min에서 m/z 499 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.24 - 1.03 (m, 2H).

[1391]

실시예 64: *N*-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1392]

[1393]

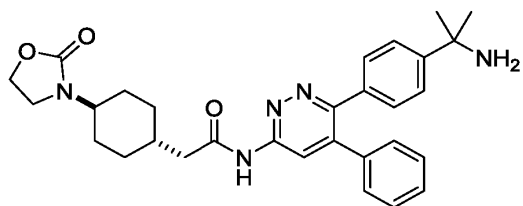
단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(6-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: DCM(2 ml) 중의 실시예 42 단계 3(50.7 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(31 μ l, 0.234 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(500 μ l, 6.18 mmol) 중의 실시예 63 단계 2로부터의 산물(45 mg, 0.112 mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 킨칭하고, 상을 분리하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(10 ml)에 재용해시키고, 10% CuSO₄(aq)(10 ml)로 처리하고, RT에서 30 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(84 mg, 0.111 mmol, 81% 순도)을 연황색 오일로서 제공하였다. HPLC(방법 1): *R*_t 2.59 min. 화합물은 실시예 63 단계 2로부터의 잔류 산물을 함유하였다. 이 재료는 후속의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1394]

단계 2: *N*-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(0.5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(84 mg, 0.111 mmol, 81% 순도)의 용액을 TFA(500 μ l, 6.49 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(13 mg, 0.025 mmol, 98% 순도)을 무색 투명한 유리로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 1.91 min에서 m/z 513 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 5H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.15 - 1.07 (m, 2H).

[1395]

실시예 65: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1396]

[1397]

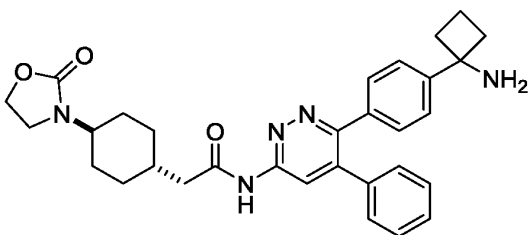
단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(6-(2-(*트랜스*-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: DCM(5 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(59 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(36 μ l, 0.272 mmol)으로 처리하고 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(2 ml, 24.7 mmol) 중의 실시예 30 단계 1로부터의 산물(50 mg)의 용액으로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl(aq)(50 ml)에 붓고 DCM(3 $\times$ 100 ml)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(44 mg, 65 μ mol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 6H), 4.28 - 4.18 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 2.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 5H), 1.53 - 1.39 (m, 8H), 1.33 (s, 9H), 1.18 - 0.97 (m, 2H). 화합물은 4% w/w의 잔류 DCM 및 6% w/w의 잔류 EtOAc를 함유하였다. 이 재료는 추가의 건조 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1398]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(*트랜스*-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(40 mg, 59 μ mol, 90% 순도)의 교반 중인 용액을 TFA(0.5ml, 6.49 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(100 ml)에 용해시킨 후에 포화 NaHCO₃(aq)(2 $\times$ 50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(22 mg, 43 μ mol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.35 min에서 *m/z* 514 (M+H)⁺, 512 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 2.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 5H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

[1399]

실시예 66: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(*트랜스*-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1400]

[1401]

단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(315 mg, 1.53 mmol, 제US2008/0045536호에 따라 제조), 중간체 8 단계 1로부터의 산물(629 mg, 1.69 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(177 mg, 0.153 mmol)을 디옥산 (5 ml) 중에 합하고 2 M Na₂CO₃(aq)(1.7 ml, 3.40 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기시킨 후에 90 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(214 mg, 0.488 mmol, 95% 순도)을 황색 포말로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.63 min에서 *m/z* 417 (M+H)⁺.

[1402]

단계 2: *tert*-부틸 (1-(4-(6-(2-(*트랜스*-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진

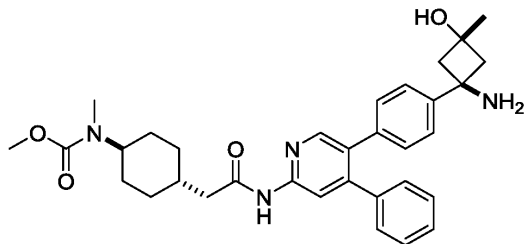
-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DCM(5 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(57 mg)의 용액을 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(35 μ l, 0.265 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 ml, 24.7 mmol) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.114 mmol, 95% 순도)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 후, DCM(80 ml)과 1M HCl(aq)(50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 상 분리 카트리지에 통과시키고, 진공 중에 농축하였다. 주로 *tert*-부틸 (1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)-N-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세틸)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트를 함유한 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하였다. 이 재료를 MeOH(3 ml)에 용해시키고, 첨가된 K₂CO₃(20 mg)로 처리하고, RT에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 ml)과 물(30 ml) 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(48 mg, 74 μ mol, 97% 순도)을 백색 포말로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.47 min에서 m/z 626 (M+H)⁺.

[1403]

단계 3: N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 65에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(4 ml) 중의 TFA(0.5 ml, 6.49 mmol) 및 상기 단계 2로부터의 산물(47 mg, 73 μ mol, 97% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 526 (M+H)⁺, 524 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 9H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.19 (br s, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.60 (m, 6H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 2H).

[1404]

실시예 67: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리다진-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1405]

[1406]

단계 1: 벤질 (5-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리다진-2-일)카바메이트: 물(4 ml) 중의 포타슘 포스페이트 삼염기염(0.512 g, 2.61 mmol)의 용액을 N₂로 탈기시켰다. 30 min 후에, 용액을 2-메틸테트라하이드로푸란(20 ml)으로 희석하고 중간체 20 단계 3으로부터의 산물(0.5 g, 1.31 mmol), *tert*-부틸 ((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(0.724 g, 1.44 mmol, 문헌[Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 포타슘 포스페이트 삼염기염(0.512 g, 2.61 mmol), 및 1,1'-비스-(디이소프로필포스피노)페로센(0.055 g, 0.130 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 N₂로 탈기시킨 후에 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, MeCN(2×50 ml)으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에 농축하여 황색 고체를 제공하였다. 잔류물을 DCM(50 ml)과 물(50 ml) 사이에 분배하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(274 mg, 0.458 mmol, 97% 순도)을 점착성 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.71 min에서 m/z 580 (M+H)⁺.

[1407]

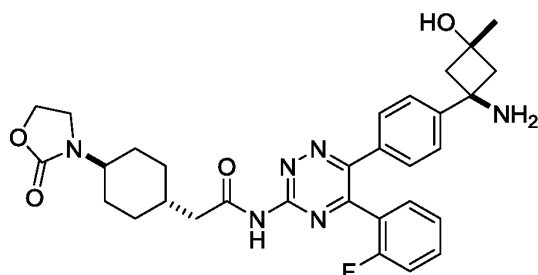
단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: THF(3 ml) 및 MeOH(4 ml) 중에 상기 단계 1로부터의 산물(274 mg, 0.473 mmol)을 팔라듐(40 mg, 탄소 상의 10% w/w, 유형 39 페이스트)과 합하였다. 혼합물을 RT에서 H₂의 분위기(5 바 압력)하에 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(151 mg, 0.332 mmol, 98% 순도)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방

법 1): 1.41 min에서 m/z 446 (M+H)⁺.

[1408] 단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 피리딘(2 ml) 및 DCM(4 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg, 0.110 mmol, 98% 순도), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(58 mg, 0.228 mmol, 90% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(35 μ l, 0.265 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(42 mg, 51 μ mol, 80% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.44 min에서 m/z 657 (M+H)⁺.

[1409] 단계 4: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DCM(4 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(41 mg, 50 μ mol)의 용액을 TFA(0.5 ml, 6.49 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 20 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(40 ml)과 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후에 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 검을 제공하였다. 이 재료를 분취용 HPLC(위터스 프랙션링스, 위터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트 중의 35-65% MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(12 mg, 21 μ mol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 5H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 4H), 2.33 (br s, 2H), 2.17 - 2.14 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 1.15 - 1.05 (m, 2H).

[1410] 실시예 68: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1411]

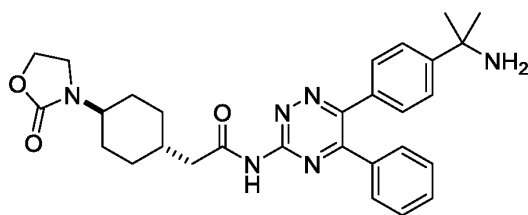
[1412] 단계 1: 6-브로모-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-아민: 5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-아민 (3.96 g, 20.8 mmol, 제WO 2010046780호에 따라 제조)을 DMF(10 ml)에 용해시키고 -25 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 DMF(15 ml) 중의 NBS(11.1 g, 62.5 mmol)의 용액으로 처리하고 RT로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(200 ml)에 붓고 에테르(3x200 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 5.52 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.66 min에서 m/z 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 - 7.53 (m, 4H), 7.45 - 7.33 (m, 2H).

[1413] 단계 2: *N*-(6-브로모-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)-*N*-(2-(4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세틸)아세트아미드: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 피리딘(5 ml) 및 DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(200 mg, 0.736 mmol, 99% 순도), 실시예 42 단계 3로부터의 산물(422 mg), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.251 ml, 1.90 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(411 mg, 0.598 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 4H), 3.52 - 3.36 (m, 6H), 2.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 1.83 - 1.57 (m, 10H), 1.45 (qd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 4H), 1.15 - 1.02 (m, 4H).

[1414] 단계 3: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진

-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 디옥산(5 ml) 중의 *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(103 mg, 0.256 mmol, 문헌 [Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069]에 따라 제조) 및 상기 단계 2로부터의 산물(160 mg, 0.233 mmol)의 교반 중인 용액을 물(1 ml) 중의 Na₂CO₃(74 mg, 0.698 mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 N₂로 5 min 동안 탈기시킨 후에 SPhos 프리캐탈리스트 3G(9 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 물(100 ml)에 붓고 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시키고 TFA(1 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고 NaHCO₃(aq)(2×50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(35 mg, 59.8 μmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.10 min에서 m/z 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 7.72 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 2.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.88 - 1.61 (m, 5H), 1.55 - 1.40 (m, 5H), 1.21 - 1.06 (m, 2H).

[1415] 실시예 69: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



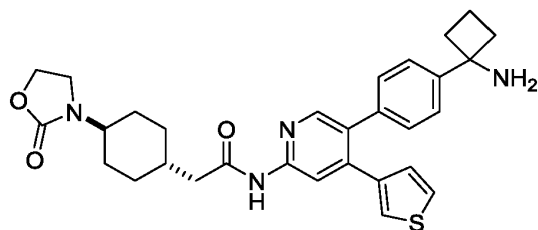
[1416]

[1417] 단계 1: *N*-(6-브로모-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)-*N*-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(5 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(453 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.269 ml, 2.03 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(5 ml, 61.8 mmol) 중의 6-브로모-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-아민(200 mg, 0.797 mmol, 문헌 [J. Med. Chem., 2012, 55, 1898]에 따라 제조)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl(aq)(50 ml)에 붓고 DCM(3×100 ml)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(294 mg, 0.439 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.22 min에서 m/z 669 (M+H)⁺.

[1418] 단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 물(1 ml) 중의 Na₂CO₃(85 mg, 0.806 mmol)의 용액을 디옥산(5 ml) 중의 중간체 2 단계 2로부터의 산물(107 mg, 0.296 mmol) 및 상기 단계 1로부터의 산물(180 mg, 0.269 mmol)의 교반 중인 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 min 동안 탈기시킨 후에 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(31.1 mg, 0.027 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)에 붓고 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(2 ml)에 용해시킨 후에 TFA(1 ml, 13.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔류물 TFA를 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(20 ml)에 3회 재현탁하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(베리안 프레스타, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-40% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(22 mg, 0.042 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.21 min에서 m/z 515 (M+H)⁺, 513 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 4.29

- 4.18 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 3H), 2.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

[1419] 실시예 70: *N*-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1420]

[1421] 단계 1: 벤질 (4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)카바메이트: 디옥산(20 ml) 중의 중간체 20 단계 1로부터의 산물(1 g, 3.26 mmol), 티오펜-3-일보론산(0.625 g, 4.88 mmol), XPhos 프리캐탈리스트 2G(26 mg, 0.033 mmol), 및 4 M K_3PO_4 (aq)(1.83 ml, 7.33 mmol)의 용액을 N_2 로 10 min 동안 탈기시키고, 생성된 용액을 60 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, DCM(100 ml)으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 물(50 ml)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM/이소헥산으로부터 재결정하였다. 생성된 고체를 이소헥산으로 행구면서 여과하고 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(0.569 g, 1.80 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.15 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 5.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 7H), 7.13 (dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

[1422] 단계 2: 벤질 (5-브로모-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)카바메이트: DCM(20 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(0.460 g, 1.45 mmol, 98% 순도)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 NBS(0.396 g, 2.22 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 24 h 동안 어두운 곳에서 교반하였다. 부가적인 NBS(0.396 g, 2.22 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 RT에서 3 일 동안 어두운 곳에서 교반하였다. 유기 상을 물(30 ml)로 세척하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH(20 ml)로 분쇄하였다. 생성된 고체를 MeOH로 행구면서 여과하고 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(0.306 g, 0.676 mmol, 86% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.72 min에서 m/z 389 ($M+H$)⁺.

[1423] 단계 3: 벤질 (5-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)카바메이트: 4 M K_3PO_4 (aq)(385 μ l, 1.54 mmol)의 용액을 N_2 로 20 min 동안 탈기시켰다. 별도의 바이알에서, 2-메틸테트라하이드로푸란(6 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(300 mg, 0.663 mmol, 86% 순도), 중간체 8 단계 1로부터의 산물(345 mg, 0.925 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(17.3 mg, 0.077 mmol), 및 DIPPF(32.2 mg, 0.077 mmol)의 용액을 N_2 로 20 min 동안 탈기시켰다. 용액을 합하고 5 min 동안 탈기를 계속하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, DCM(100 ml)으로 용출시키면서 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 물(50 ml)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제하여 표제 화합물(0.428 g)을 제공하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1424] 단계 4: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 3으로부터의 산물(0.420 g)을 MeOH(10 ml)와 THF(10 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속, 8 패스) 내에서 수소화한 후에 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-80% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.106 g, 0.240 mmol, 96% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.67 min에서 m/z 422 ($M+H$)⁺.

[1425] 단계 5: *tert*-부틸 (1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-4-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(41.6 mg), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.025 ml, 0.192

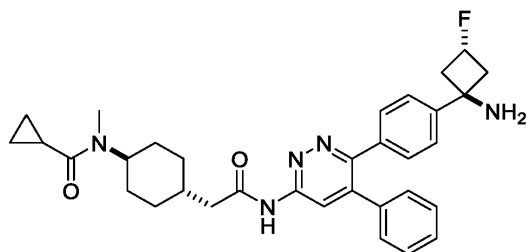
mmol), 상기 단계 4로부터의 산물(38.6 mg, 0.088 mmol, 96% 순도), 및 피리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(38 mg, 0.057 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.54 min에서 m/z 631 (M+H)⁺.

[1426]

단계 6: *N*-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 5로부터의 산물(38 mg, 0.057 mmol)의 용액을 TFA(0.5 ml)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(2 ml)으로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(4 ml)로 켄칭하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH로 희석하고 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(25.3 mg, 0.043 mmol, 90% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.37 min에서 m/z 531 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.58 (qd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 2H), 1.39 - 1.16 (m, 4H).

[1427]

실시예 71: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드



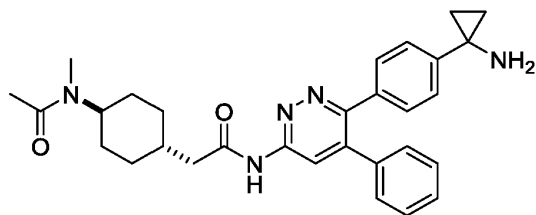
[1428]

[1429]

DCM(5 ml) 중의 실시예 27 단계 2로부터의 산물(68.8 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.039 ml, 0.293 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(5 ml, 61.8 mmol) 중의 실시예 45 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.104 mmol, 90% 순도)의 용액으로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl(aq)(50 ml)에 붓고 DCM(3×100 ml)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 DCM(2 ml)에 용해시키고, TFA(1 ml)로 처리하고, RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq)(2×50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(6 mg, 10.6 μmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.53 min에서 m/z 556 (M+H)⁺, 554 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.32 - 11.18 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 9H), 5.35 (dp, *J* = 57.4, 6.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 4.06 - 3.95 (m, 1H, 부수적 피크), 2.97 (s, 3H, 주요 피크), 2.71 (s, 3H, 부수적 피크), 2.62 - 2.24 (m, 6H, DMSO-*d*₆에 의해 불분명함), 2.06 - 1.41 (m, 8H), 1.31 - 1.02 (m, 2H), 0.76 - 0.63 (m, 4H).

[1430]

실시예 72: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1431]

[1432]

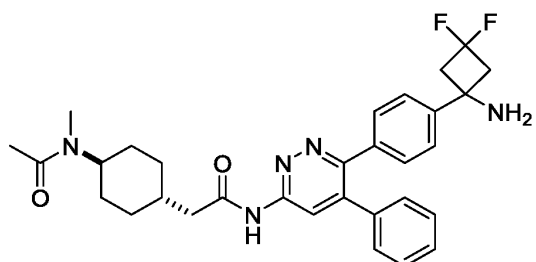
단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(150 mg, 0.729 mmol), 중간체 10 단계 2로부터의 산물(262 mg, 0.729 mmol), 및 SPhos 프리캐탈리스트 3G(5.7 mg, 7.3 μ mol)를 디옥산(5 ml) 중에 합하고, 2 M Na₂CO₃(aq)(0.821 ml, 1.641 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 N₂로 2 min 동안 탈기시킨 후에 90 °C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc(100 ml)로 희석하고, 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-90% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(205 mg)을 황갈색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1433]

단계 2: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(45 mg), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(33 μ l, 0.248 mmol), 및 피리딘(2 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.044 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.33 min에서 m/z 498 (M+H)⁺, 496 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.26 (s, 1H, 부수적 피크), 11.25 (s, 1H, 주요 피크), 8.34 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 6H), 4.24 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.61 - 3.50 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 4H), 1.28 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.87 (m, 4H).

[1434]

실시예 73: *N*-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1435]

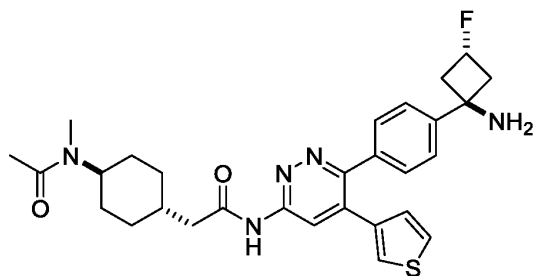
[1436]

실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 60 단계 1로부터의 산물(50 mg), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(59 mg), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(37 μ l, 0.282 mmol), 및 피리딘(5 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.044 mmol)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 548 (M+H)⁺, 546 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.29 (s, 1H, 부수적 피크), 11.27 (s, 1H, 주요 피크), 8.36 (s, 1H, 부수적 피크), 8.36 (s, 1H, 주요 피크), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 3.63 - 3.49 (m, 1H, 부수적 피크), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 주요 피크), 1.87 - 1.39 (m, 6H), 1.28 - 1.06 (m, 2H).

[1437]

실시예 74: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드

실시에 75: N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



- 217 -

물(2.4 g, 10.1 mmol, 97% 순도)을 연갈색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H).

[1444]

단계 3: 6-클로로-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-아민: 디옥산(50 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(2.4 g, 10.1 mmol, 97% 순도) 및 2,4-디메톡시벤질아민(1.87 ml, 12.5 mmol)의 용액을 환류 하에 3 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 ml)로 희석한 후에 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고 TFA(20 ml, 260 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(200 ml)에 용해시키고, 포화 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})(2 \times 200 \text{ ml})$ 로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(736 mg, 3.37 mmol, 97% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (s, 2H).

[1445]

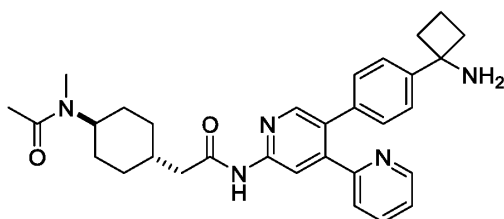
단계 4: tert-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)-3-플루오로사이클로부틸)카바메이트: 물(1 ml) 중의 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})(242 \text{ mg}, 2.287 \text{ mmol})$ 의 용액을 디옥산(5 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(220 mg, 1.01 mmol, 97% 순도) 및 중간체 13 단계 5로부터의 산물(407 mg)의 교반 중인 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 로 5 min 동안 탈기시킨 후에 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(120 mg, 0.104 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)에 붓고 EtOAc($3 \times 150 \text{ ml}$)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(195 mg, 0.421 mmol, 95% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (4:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.64 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.22 (dt, J = 56.1, 6.5 Hz, 1H), 3.08 - 2.85 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.34 (br s, 9H, 주요 피크), 1.18 (br s, 9H, 부수적 피크).

[1446]

단계 5: N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(70 mg, 0.151 mmol, 95% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(85 mg), 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민($33 \mu\text{l}$, 0.248 mmol), 및 피리딘(5 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(32 mg, 0.059 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.38 min에서 m/z 536 ($\text{M}+\text{H}^+$), 534 ($\text{M}-\text{H}^-$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (2:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.24 (s, 1H, 부수적 피크), 11.22 (s, 1H, 주요 피크), 8.422 (s, 1H, 부수적 피크), 8.417 (s, 1H, 주요 피크), 7.66 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (dp, J = 56.7, 6.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.49 (m, 1H, 부수적 피크), 2.80 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.03 (s, 3H, 부수적 피크), 1.97 (s, 3H, 주요 피크), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.29 - 1.05 (m, 2H).

[1447]

실시예 76: N-(5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

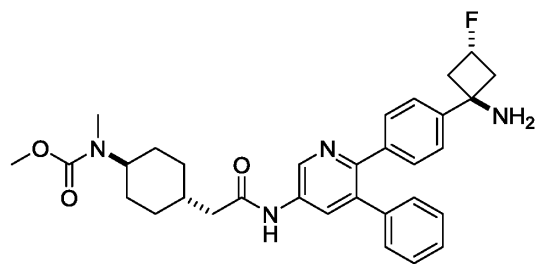


[1448]

- [1449] 단계 1: 벤질 [2,4'-비페리딘]-2'-일카바메이트: 디옥산(100 ml) 중의 중간체 20 단계 1로부터의 산물(8 g, 26.0 mmol), 비스-(피나콜레이트)디보론(7.94 g, 31.3 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.292 g, 1.30 mmol), 포타슘 아세테이트(7.67 g, 78.0 mmol), 및 XPhos(1.24 g, 2.60 mmol)의 현탁액을 N₂로 10 min 동안 탈기시켰다. 생성된 용액을 90 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, DCM(300 ml)으로 용출시키면서 셀라이트®를 통해 여과한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 점착성 오렌지색 고체를 제공하였다. 이 재료를 디옥산(70 ml) 중에 2-브로모페리딘(1.34 ml, 14.0 mmol), 4 M K₃PO₄(aq)(7.88 ml, 31.5 mmol), 및 SPhos 프리캐탈리스트 3G(85 mg, 0.105 mmol)와 합하였다. 혼합물을 N₂로 10 min 동안 탈기시키고, 생성된 용액을 90 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 DCM(200 ml)으로 용출시키면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-40% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.27 g, 7.22 mmol, 97% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.03 min에서 m/z 306 (M+H)⁺.
- [1450] 단계 2: 벤질 (5'-브로모-[2,4'-비페리딘]-2'-일)카바메이트: DCM(40 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(2.27 g, 7.22 mmol, 97% 순도)의 용액을 NBS(1.46 g, 8.18 mmol)로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 18 h 동안 어두운 곳에서 교반하였다. 부가적인 NBS(1.46 g, 8.18 mmol)를 첨가하고 30 h 동안 교반을 계속하였다. 부가적인 NBS(730 mg, 4.09 mmol)를 첨가하고 2 일 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하여 오렌지색 고체를 제공하였다. 이 재료를 MeOH(50 ml)로 분쇄하고, 여과하고 진공 중에 건조시켜 표제 화합물(1.97 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.
- [1451] 단계 3: 벤질 (5'-(4-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비페리딘]-2'-일)카바메이트: 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(300 mg), 2 M Na₂CO₃(aq)(878 µl, 1.76 mmol), 중간체 8 단계 1로부터의 산물(350 mg, 0.937 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂(28.6 mg, 0.039 mmol)의 용액을 N₂로 20 min 동안 탈기시켰다. 생성된 용액을 95 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 DCM(100 ml)으로 용출시키면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-60% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(61.1 mg, 0.103 mmol, 93% 순도)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.76 min에서 m/z 551 (M+H)⁺.
- [1452] 단계 4: tert-부틸 (1-(4-(6'-아미노-[2,4'-비페리딘]-3'-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: EtOH(2.5 ml)와 THF(2.5 ml)의 혼합물 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(50 mg, 0.085 mmol, 93% 순도)의 용액을 탈레스나노 H-큐브® 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm 카트리지, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속) 내에서 수소화하였다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(16.9 mg, 0.034 mmol, 85% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.57 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.37 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 1H), 1.32 (br s, 9H).
- [1453] 단계 5: tert-부틸 (1-(4-(6'-(2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-[2,4'-비페리딘]-3'-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(17.3 mg), 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.025 ml, 0.192 mmol), 상기 단계 4로부터의 산물(16.9 mg, 0.034 mmol, 85% 순도), 및 페리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체(14.7 mg, 0.023 mmol, 97% 순도)로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.22 min에서 m/z 612 (M+H)⁺.
- [1454] 단계 6: N-(5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비페리딘]-2'-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 5로부터의 산물(14 mg, 0.022 mmol, 97% 순도)의 용액을 TFA(0.5 ml)로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(2 ml)으로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)로 켄칭하였다. 유기 상을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(7.2 mg, 0.014 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하

였다. LCMS(방법 1): 1.31 min에서 m/z 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 4.44 - 4.31 (m, 1H, 주요 피크), 3.74 - 3.61 (m, 1H, 부수적 피크), 2.93 (s, 3H, 주요 피크), 2.82 (s, 3H, 부수적 피크), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 3H, 부수적 피크), 2.10 (s, 3H, 주요 피크), 2.04 - 1.51 (m, 9H), 1.36 - 1.19 (m, 2H).

[1455] 실시예 77: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트

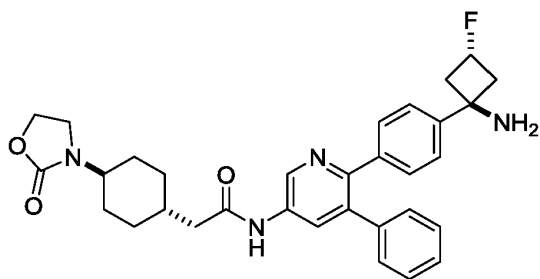


[1456]

[1457] 단계 1: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(29.6 mg, 0.123 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.018 ml, 0.136 mmol), 중간체 13(28 mg), 및 피리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체(30.1 mg, 0.042 mmol, 90% 순도)로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 6H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 5.20 (dq, *J* = 56.3, 6.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.51 (m, 4H), 1.49 - 1.11 (m, 12H).

[1458] 단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(28.7 mg, 0.041 mmol, 90% 순도)을 DCM(2 ml)에 용해시키고 TFA(500 μl, 6.49 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(2 ml)으로 희석하고 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)로 키텅하였다. 유기 상을 분리하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)에 이어서 분취용 HPLC(워터스 프랙션 링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트 중의 25-50 MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(7.4 mg, 0.013 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.67 min에서 m/z 545 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 7H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 5.36 (dp, *J* = 56.0, 6.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 3H), 2.63 - 2.50 (m, 3H), 2.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.55 (m, 8H), 1.33 - 1.17 (m, 2H).

[1459] 실시예 78: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1460]

[1461]

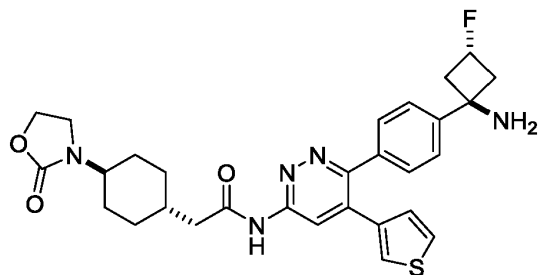
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-플루오로-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(29.4 mg, 0.123 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.018 ml, 0.136 mmol), 중간체 13(28 mg), 및 피리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체(25.2 mg, 0.031 mmol, 80% 순도)로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.32 min에서 m/z 643 (M+H)⁺.

[1462]

단계 2: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 77 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 1로부터의 산물(24.5 mg, 0.030 mmol, 80% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체(8.2 mg, 0.014 mmol)로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 543 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 7H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.36 (dp, *J* = 56.1, 6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.61 (qd, *J* = 13.1, 3.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.16 (m, 2H).

[1463]

실시예 79: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



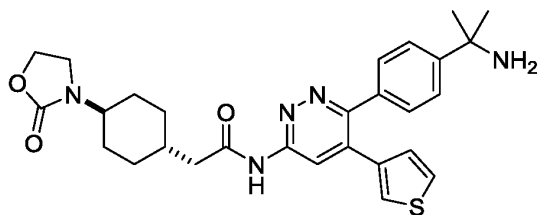
[1464]

[1465]

실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 75 단계 4로부터의 산물(50 mg, 0.107 mmol, 95% 순도), 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(64.5 mg, 0.270 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(41 μl, 0.306 mmol), 및 피리딘(2 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(28 mg, 0.050 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 550 (M+H)⁺, 548 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 6.80 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (dp, *J* = 56.8, 6.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 3H), 2.65 - 2.36 (m, 6H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.48 (qd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 1.26 - 1.05 (m, 2H).

[1466]

실시예 80: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드



[1467]

[1468]

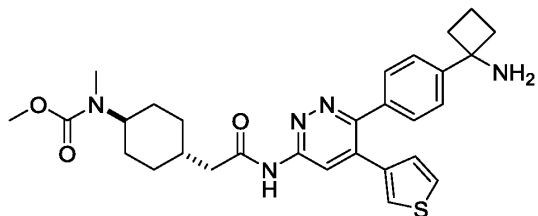
단계 1: *tert*-부틸 (2-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)프로판-2-일)카바메이트: 실시예 75 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(1 ml) 및 디옥산(5 ml) 중의 실시예 75 단계 3으로부터의 산물(160 mg, 0.733 mmol, 97% 순도), 중간체 2 단계 2로부터의 산물(273 mg, 0.756 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(87 mg, 0.076 mmol), Na₂CO₃(s)(176 mg, 1.66 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(70 mg, 0.157 mmol, 92% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.34 (s, 9H).

[1469]

단계 2: *N*-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.112 mmol, 92% 순도), 실시예 42 단계 3으로부터의 산물(69.2 mg, 0.289 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(44 μl, 0.329 mmol), 및 피리딘(2 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 0.013 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 *m/z* 520 (M+H)⁺, 518 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 2.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.62 (m, 5H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.31 - 1.06 (m, 3H).

[1470]

실시예 81: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1471]

[1472]

단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 75 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 물(1 ml) 및 디옥산(5 ml) 중의 실시예 75 단계 3으로부터의 산물(140 mg, 0.593 mmol, 97% 순도), 중간체 8 단계 1로부터의 산물(247 mg, 0.661 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(76 mg, 0.066 mmol), Na₂CO₃(s)(154 mg, 1.46 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(33 mg, 0.078 mmol)을 황색 고체로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 7.60 - 7.54 (br s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H) 1.34 (s, 9H, 주요 피크), 1.21 (s, 9H, 부수적 피크).

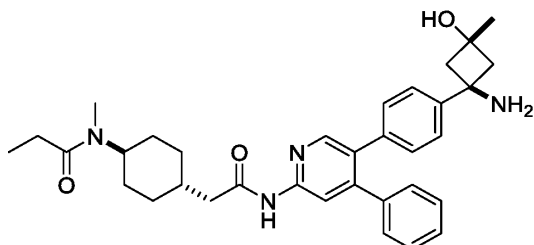
[1473]

단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(33 mg, 0.078 mmol), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(67.8 mg, 0.281 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(42 μl, 0.319 mmol), 및 피리딘(2 ml)에 이어서 DCM(2 ml) 중의 TFA(1 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(26 mg, 0.049 mmol)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1):

1.55 min에서 m/z 534 ($M+H$)⁺, 532 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.43 (m, 8H), 1.23 - 1.05 (m, 2H).

[1474]

실시예 82: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1475]

[1476]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트레이트: DCM(15 ml) 중의 실시예 1 단계 3 으로부터의 산물(1 g, 4.77 mmol)의 현탁액을 DIPEA(1.03 ml, 6.20 mmol)에 이어서 프로피오닐 클로라이드 (0.479 ml, 5.48 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(20 ml)로 세척하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(20 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 1 M HCl(aq)(10 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(1.05 g, 4.03 mmol, 98% 순도)을 오렌지색 검으로서 제공하였다. ¹H NMR (11:9 비의 2개의 회전 이성체) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.30 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 1H, 부수적 피크), 2.77 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.37 - 2.11 (m, 4H), 1.83 - 1.37 (m, 6H), 1.27 - 0.73 (m, 9H).

[1477]

단계 2: 2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트산: 상기 단계 1로부터의 산물(1.05 g, 4.03 mmol, 98% 순도)을 THF(10 ml), MeOH(5 ml), 및 1 M LiOH(aq)(9.53 ml, 9.53 mmol)의 혼합물에 용해시키고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 약 10 ml로 농축한 후에 DCM(10 ml)으로 세척하였다. 수성 상을 진한 HCl으로 산성화하고 DCM(3×15 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 검을 제공하였다. 이 재료를 고온 이소헥산(약 20 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 냉각시켰다. 생성된 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물(652 mg, 2.81 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.47 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.40 (m, 8H), 1.21 - 0.92 (m, 4H).

[1478]

단계 3: *N*-(트랜스-4-(2-((5-브로모-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: DCM(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(201 mg, 0.865 mmol, 98% 순도)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리 메틸프로프-1-엔-1-아민(215 μl, 1.61 mmol)으로 처리하고 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(294 μl, 3.45 mmol)에 이어서 5-브로모-4-페닐피리딘-2-아민(200 mg, 0.803 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 포화 NH₄Cl(aq)(3 ml)의 첨가에 의해 반응을 퀸칭하고 상 분리 카트리지에 통과시켰다. 유기 상을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(231 mg, 0.494 mmol, 98% 순도)을 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.37 min에서 m/z 458 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (7:5 비의 2개의 회전 이성체) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H, 부수적 피크), 10.72 (s, 1H, 주요 피크), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 5H), 4.30 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.53 (m, 1H, 부수적 피크), 2.77 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.41 - 2.19 (m, 4H), 1.77 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.64 - 1.38 (m, 4H), 1.25 - 1.01 (m, 2H), 0.97 (m, 3H).

[1479]

단계 4: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아 세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차

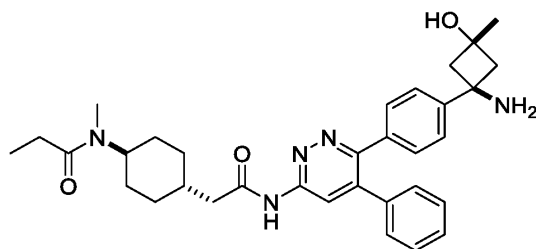
를 사용하여, 디옥산(2 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(50 mg, 0.107 mmol), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(53 mg, 0.131 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(12.6 mg, 10.9 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(136 μ l, 0.273 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(23 mg, 0.035 mmol, 99% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.26 min에서 m/z 655 (M+H)⁺.

[1480]

단계 5: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: 상기 단계 4로부터의 산물(23 mg, 0.035 mmol, 99% 순도)을 DCM(3 ml)에 용해시키고 TFA(126 μ l, 1.64 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(17 mg, 0.030 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 m/z 555 (M+H)⁺, 553 (M-H)⁻. ¹H NMR (2:1 비의 2개의 회전 이성체) (메탄올-*d*₄, 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.09 (m, 7H), 4.46 - 4.30 (m, 1H, 주요 피크), 3.81 - 3.61 (m, 1H, 부수적 피크), 2.91 (s, 3H, 주요 피크), 2.81 (s, 3H, 부수적 피크), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.52 - 2.33 (m, 6H), 2.07 - 1.50 (m, 10H), 1.38 - 1.18 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 부수적 피크), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 부수적 피크).

[1481]

실시예 83: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1482]

[1483]

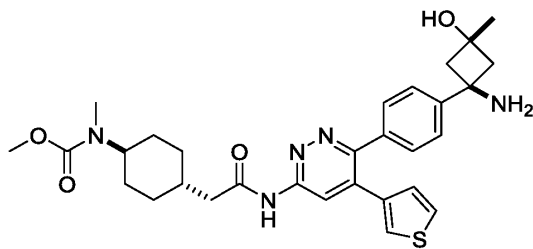
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 82 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(24 mg, 1.01 mmol, 98% 순도), 실시예 57 단계 1로부터의 산물(42 mg, 0.089 mmol, 95% 순도), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(25 μ l, 0.188 mmol), 및 피리딘(35 μ l, 0.404 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(8 mg, 0.012 mmol, 95% 순도)을 연한 오렌지색 고체로서 단리하였다. HPLC(방법 1): R_f 2.23 min.

[1484]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: 실시예 82 단계 5에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(8 mg, 0.012 mmol, 95% 순도) 및 TFA(7 μ l, 0.094 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(3 mg, 5.5 μ mol, 95% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 556 (M+H)⁺, 554 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.54 - 8.46 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 7H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 1H, 주요 피크), 3.76 - 3.63 (m, 1H, 부수적 피크), 2.90 (s, 3H, 주요 피크), 2.80 (s, 3H, 부수적 피크), 2.66 (d, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 6H), 2.01 - 1.50 (m, 9H), 1.40 - 1.19 (m, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 부수적 피크), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 주요 피크).

[1485]

실시예 84: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1486]

[1487]

단계 1: *tert*-부틸 ((1*r*,3*r*)-1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산 중의 실시예 75 단계 3으로부터의 산물(100 mg, 0.458 mmol, 97% 순도), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(191 mg, 0.472 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(54.6 mg, 47 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(591 μ l, 1.18 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(63 mg, 0.136 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. HPLC(방법 1): R_T 1.42 min.

[1488]

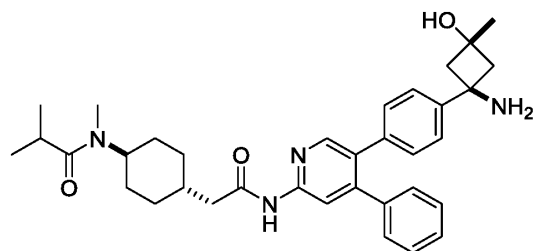
단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DMF(1 ml) 중의 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(35.1 mg, 0.138 mmol, 90% 순도), HATU(58.2 mg, 0.153 mmol), 및 DIPEA(53.5 μ l, 0.306 mmol)의 용액을 RT에서 30 min 동안 교반한 후, DMF(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(63 mg, 0.136 mmol, 98% 순도)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 4 일 동안 가열하였다. EtOAc(10 ml)를 첨가하고 유기 상을 물(10 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-7% (MeOH 중의 0.7 M NH₃)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(11 mg, 0.015 mmol, 90% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.30 min에서 m/z 664 (M+H)⁺.

[1489]

단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 82 단계 5에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(3 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(11 mg, 0.015 mmol, 90% 순도) 및 TFA(119 μ l, 1.54 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(7 mg, 12 μ mol, 97% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 564 (M+H)⁺, 562 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.20 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 7H), 1.20 - 1.04 (m, 2H).

[1490]

실시예 85: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드



[1491]

[1492]

단계 1: 2-(트랜스-4-(*N*-메틸이소부티르아미도)사이클로헥실)아세트산: DCM(15 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(1 g, 4.77 mmol)의 현탁액을 DIPEA(1.03 ml, 6.20 mmol)에 이어서 이소부티릴 클로라이드(0.574 ml, 5.48 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(20 ml)로

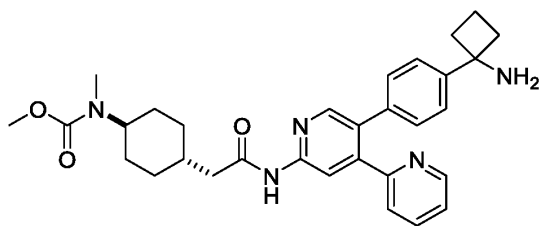
세척하고, 수성 상을 DCM(20 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고 1M HCl(aq)(10 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 에스테르(1.00 g)를 옐로우색 검으로서 제공하였다. 이 재료를 THF(10 ml), MeOH(5 ml), 및 1 M LiOH(aq)(9.53 ml, 9.53 mmol)의 혼합물에 용해시키고 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 약 10 ml로 농축한 후에 DCM(10 ml)으로 세척하였다. 수성 상을 진한 HCl(aq)(약 2 ml)로 산성화하고 DCM(3×15 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(667 mg)을 연황색 오일로서 제공하였으며, 이는 정치시에 고형화되었다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1493] 단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((5-브로모-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 5-브로모-4-페닐피리딘-2-아민(200 mg, 0.803 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(215 μ l, 1.61 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(237 mg, 0.883 mmol, 90% 순도), 및 피리딘(294 μ l, 3.45 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(250 mg, 0.519 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.49 min에서 m/z 472 (M+H)⁺.

[1494] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸이소부티르아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(2 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg, 0.095 mmol, 90% 순도), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(51.2 mg, 0.127 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(12.2 mg, 10.6 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(132 μ l, 0.265 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(18 mg, 0.026 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.36 min에서 m/z 669 (M+H)⁺.

[1495] 단계 4: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드: 실시예 82 단계 5에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(3 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(18 mg, 0.026 mmol, 95% 순도) 및 TFA(126 μ l, 1.64 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(11 mg, 18 μ mol, 95% 순도)을 무색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 569 (M+H)⁺, 567 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.08 (m, 7H), 4.46 - 4.22 (m, 1H, 주요 피크), 3.89 - 3.60 (m, 1H, 부수적 피크), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 2.95 (3H, s, 주요 피크), 2.80 (s, 3H, 부수적 피크), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 4H), 2.06 - 1.49 (m, 10H), 1.40 - 1.19 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 6H).

[1496] 실시예 86: 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1497]

[1498] 단계 1: 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-브로모-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 65 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 5'-브로모-[2,4'-비피리딘]-2'-아민(100 mg, 0.400 mmol), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(120 mg, 0.523 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(139 μ l, 1.04 mmol), 및 피리딘(147 μ l, 1.72 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(174 mg, 0.358 mmol, 95% 순도)을 분리하였다. LCMS(방법 1): 2.04 min에서 m/z 461 (M+H)⁺.

[1499] 단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 디옥산(2 ml) 중의 중간체 8 단계 1로부터의 산물(48.5 mg, 0.130 mmol) 및 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.103 mmol, 95% 순도)의 용액을 N₂로 5 min 동안

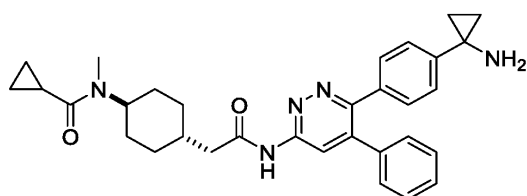
퍼징한 후, Pd(dppf)Cl₂ DCM 착물(8.85 mg, 10.8 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-7% (MeOH 중의 0.7 M NH₃)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(15 mg, 0.023 mmol, 98% 순도)을 무색 점으로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.48 min에서 m/z 628 (M+H)⁺.

[1500]

단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 실시예 82 단계 5에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(15 mg, 0.023 mmol, 98% 순도) 및 TFA(83 μl, 1.08 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(10.9 mg, 20 μmol, 95% 순도)을 무색 점으로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 528 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.57 (ddd, J = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 2H), 7.71 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.34 - 1.07 (m, 2H).

[1501]

실시예 87: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드



[1502]

[1503]

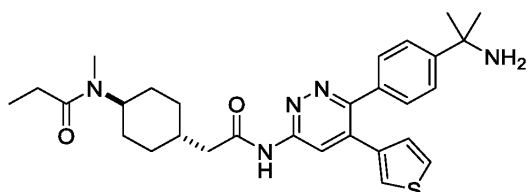
단계 1: 2-(트랜스-4-(N-메틸사이클로프로판카복사미드)사이클로헥실)아세트산: DCM(15 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(1.1 g, 5.24 mmol)의 현탁액을 DIPEA(1.13 ml, 6.82 mmol)에 이어서 사이클로프로판카보닐 클로라이드(0.548 ml, 6.03 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(20 ml)로 세척하고, 수성 상을 DCM(20 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 1 M HCl(aq)(10 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 오렌지색 점을 제공하였다. 잔류물을 THF(10 ml), MeOH(5 ml)의 혼합물에 용해시키고, 1 M LiOH(aq)(10.5 ml, 10.5 mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 10 ml로 농축한 후에 DCM(10 ml)으로 세척하였다. 수성 상을 진한 HCl(약 2 ml)로 산성화하고 DCM(3×15 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 이어서, 잔류물을 고온 헥산(약 20 ml)으로 분쇄하여 표제 화합물(1.19 g, 4.87 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (5:4 비의 2개의 회전 이성체) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H, 주요 피크), 4.07 - 3.89 (m, 1H, 부수적 피크), 2.96 (s, 3H, 주요 피크), 2.70 (s, 3H, 부수적 피크), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.41 (m, 7H), 1.26 - 0.56 (m, 7H).

[1504]

단계 2: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드: DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1의 산물(38.1 mg, 0.156 mmol, 98% 순도)의 용액을 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.022 ml, 0.167 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 피리딘(0.5 ml, 0.080 mmol) 중의 실시예 72 단계 1로부터의 산물(32 mg, 0.080 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 기재된 바와 같이 별도의 바이알에서 산 클로라이드 중간체의 부가적인 분획을 제조한 후, 반응 혼합물에 첨가하였다. 부가적인 4 h 후에, 1 M HCl(aq)(5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시키고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM(5 ml)에 용해시키고, TFA(0.5 ml, 0.119 mmol)로 처리하고, RT에서 2 h 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(20 ml)로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아(20 ml)로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그

래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH)/DCM)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(11.4 mg, 0.022 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.53 min에서 m/z 524 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.27 (s, 1H, 부수적 피크), 11.25 (s, 1H, 주요 피크), 8.34 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.16 (m, 6H), 4.29 - 4.14 (m, 1H, 주요 피크), 4.07 - 3.92 (m, 1H, 부수적 피크), 2.96 (s, 3H, 주요 피크), 2.70 (s, 3H, 부수적 피크), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.01 - 1.40 (m, 9H), 1.30 - 1.02 (m, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.74 - 0.63 (m, 4H).

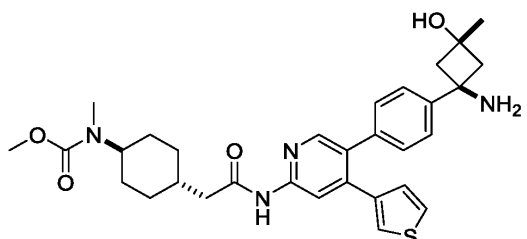
[1505] 실시예 88: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드



[1506]

[1507] DCM(5 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(65 mg, 0.286 mmol)의 현탁액을 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(40 μl, 0.302 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 피리딘(2 ml, 24.7 mmol) 중의 실시예 80 단계 1로부터의 산물(45 mg, 0.110 mmol)의 용액으로 처리하고 RT에서 밤새 교반하였다. 별도의 용기에서, DCM(5 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(65 mg, 0.286 mmol)의 현탁액을 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(40 μl, 0.302 mmol)으로 처리하고 RT에서 2 h 동안 교반한 후에 원래의 혼합물에 첨가하고, 이를 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고 잔류물을 물(5 ml)과 DCM(5 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 무색 겔을 제공하였다. 이 재료를 아세톤(1 ml)에 용해시키고, 메탄설폰산(25 μl, 0.385 mmol)으로 처리하고, RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 생성된 백색 침전을 여과에 의해 수집하였다. 생성된 겔을 물(5 ml)에 용해시킨 후에 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)로 처리하고, 생성된 혼합물을 DCM(2×5 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(12 mg, 0.023 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 520 (M+H)⁺, 518 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (10:7 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.12 (m, 1H, 주요 피크), 3.73 - 3.51 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.40 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 부수적 피크), 2.26 (q, J = 7.4 Hz, 2H, 주요 피크), 2.02 - 1.41 (m, 8H), 1.37 (s, 6H), 1.30 - 1.04 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 3H).

[1508] 실시예 89: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1509]

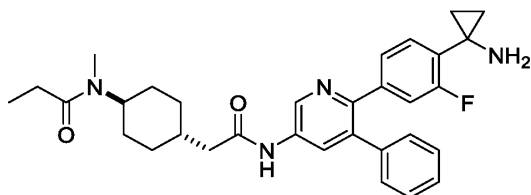
[1510] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 100 °C에서 16 h 동안 가열한 후에, 실리카(약 5 g) 상에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 20-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제한 겔을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(15 ml) 중의 5-브로모-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-아민(228

mg, 0.893 mmol), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(300 mg, 0.744 mmol, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(86 mg, 74 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(930 μ l, 1.86 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(201 mg)을 연황색 포말로서 단리하였다. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1511] 단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: 0-100% EtOAc/이소헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 이어서 산물을 0-3% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM으로 용출시킨 점을 제외하고는, 실시예 82 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(4 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.089 mmol), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(22.3 mg, 0.097 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(23.4 μ l, 0.177 mmol), 및 피리딘(28.7 μ l, 0.354 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(6 mg, 9.05 μ mol, 95% 순도)을 황색 검으로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.40 min에서 m/z 663 (M+H)⁺.

[1512] 단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DCM(3 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(6 mg, 9.05 μ mol, 95% 순도)을 TFA(68.2 μ l, 0.886 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(4.0 mg, 6.61 μ mol, 93% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.41 min에서 m/z 563 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.34 - 1.17 (m, 2H).

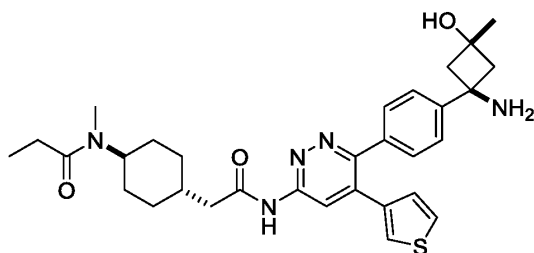
[1513] 실시예 90: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1514]

[1515] 실시예 71에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 62 단계 6으로부터의 산물(50 mg, 0.119 mmol), 실시예 82 단계 2로부터의 산물(54.2 mg, 0.238 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(33 μ l, 0.250 mmol), 및 피리딘(0.5 ml, 0.119 mmol)의 반응에 이어서 DCM(5 ml) 중의 TFA(0.5 ml)에 의한 처리로부터 표제 화합물(30.6 mg, 0.057 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.47 min에서 m/z 529 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10.32 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 1.87 - 1.40 (m, 8H), 1.30 - 1.03 (m, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 4H).

[1516] 실시예 91: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1517]

[1518]

단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 산물을 컴패니언 상의 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 50-100% 아세톤/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 75 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 실시예 75 단계 3(250 mg, 1.16 mmol, 98% 순도), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(500 mg, 1.18 mmol, 95% 순도, 문헌[*Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(100 mg, 87 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.75 ml, 3.5 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(89 mg, 0.195 mmol, 99% 순도)을 무색 검으로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.56 min에서 m/z 453 (M+H)⁺.

[1519]

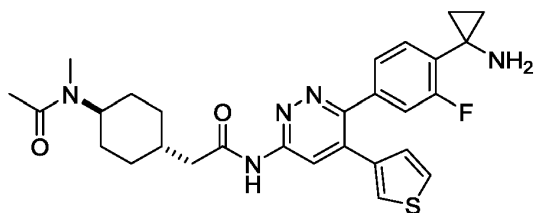
단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DCM(1 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(45 mg, 0.194 mmol) 및 DMF(2 μ l, 0.026 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(17 μ l, 0.194 mmol)로 처리한 후에 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 피리딘(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.110 mmol, 98% 순도)의 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 별도의 용기에서, DCM(1 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(45 mg, 0.194 mmol) 및 DMF(2 μ l, 0.026 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(17 μ l, 0.194 mmol)로 처리한 후, RT에서 1 h 동안 교반하고 원래의 용기에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 ml)으로 희석한 후, 물(10 ml)로 세척하였다. 유기 상을 진공 중에 농축한 후에 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 25-100% (10% MeOH/EtOAc)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(24 mg)을 미색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1520]

단계 3: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: DCM(1 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(24 mg)의 용액을 TFA(0.5 ml, 6.49 mmol)로 처리한 후에 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축한 후에 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)와 DCM(5 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 진공 중에 농축한 후에 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 15-60% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(11 mg, 0.019 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.32 min에서 m/z 562 (M+H)⁺, 560 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.22 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.65 - 3.50 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, 주요 피크), 2.26 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, 부수적 피크), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.30 - 1.01 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 부수적 피크), 0.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 주요 피크).

[1521]

실시예 92: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1522]

[1523]

단계 1: *tert*-부틸 (1-(4-(6-아미노-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-플루오로페닐)사이클로프로필)카바메이트: 산물을 컴패니언 상의 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 15-75% 아세톤/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 75 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(10 ml) 중의 실시예 75 단계 3(250 mg, 1.16 mmol, 98% 순도), 실시예 62 단계 3으로부터의 산물(500 mg, 1.26 mmol, 95% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(100 mg, 87 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.75 ml, 3.5 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(149 mg, 0.342 mmol, 98% 순도)을 황갈색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.83 min에서 m/z 427 (M+H)⁺.

[1524]

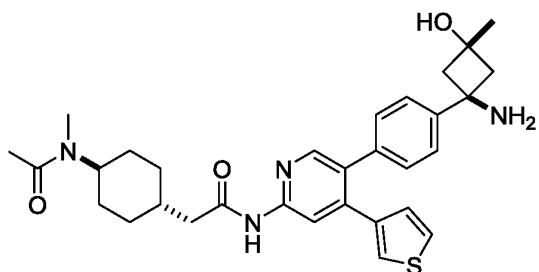
단계 2: *tert*-부틸 (1-(2-플루오로-4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트: 실시예 91 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2×1 ml) 및 피리딘(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.115 mmol, 98% 순도), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(2×40 mg, 2×0.188 mmol), 옥살릴 클로라이드(2×17 μ l, 2×0.194 mmol), 및 DMF(2×2 μ l, 2×0.026 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(60 mg)을 미색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1525]

단계 3: *N*-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 91 단계 3에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(0.5 ml)와 상기 단계 2로부터의 산물(60 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(30 mg, 0.057 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 m/z 522 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.27 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H, 주요 피크), 3.61 - 3.48 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.46 - 2.21 (m, 4H), 2.01 (s, 3H, 부수적 피크), 1.95 (s, 3H, 주요 피크), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.36 (m, 4H), 1.28 - 1.00 (m, 2H), 0.85 (s, 4H).

[1526]

실시예 93: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리다진-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1527]

[1528]

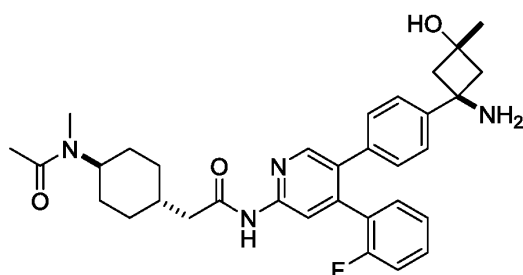
DCM(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(26.0 mg, 0.122 mmol)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(29.3 μ l, 0.221 mmol)으로 처리하고 1 h 동안 교반한 후, 피리딘(35.8 μ l, 0.443 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 min 동안 교반한 후, DCM(2 ml) 중의 실시예 89 단계 1로부터의 산물(50 mg, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(3 ml)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(2×3 ml)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-6% (0.7 M

NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 부분적으로 정제하여 무색 포말(10 mg)을 제공하였다. 이 재료를 DCM(3 ml) 중의 TFA(171 μ l, 2.21 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 SCX의 컬럼(약 0.1 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 미정제 산물을 컴패니언 상의 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-9% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.0 mg, 1.65 μ mol, 90% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다.

LCMS(방법 1): 1.22 min에서 m/z 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (11:9 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.15 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H, 주요 피크), 3.62 - 3.51 (m, 1H, 부수적 피크), 2.80 (s, 3H, 주요 피크), 2.69 (s, 3H, 부수적 피크), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.97 (s, 3H, 주요 피크), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.24 - 1.07 (m, 2H).

[1529]

실시예 94: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1530]

[1531]

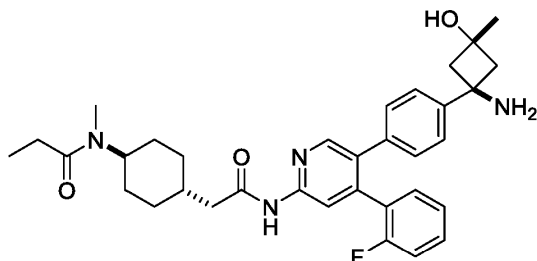
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 반응 혼합물을 100 °C에서 16 h 동안 가열한 후에 실리카(약 2 g) 상에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-8% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 중간체 1 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 디옥산(12 ml) 중의 5-브로모-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-아민(318 mg, 1.19 mmol), *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트(400 mg, 0.992 mmol, 문헌[Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069]에 따라 제조), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(115 mg, 99 μ mol), 및 2 M Na₂CO₃(aq)(1.24 ml, 2.48 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(172 mg, 0.334 mmol, 90% 순도)을 갈색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 464 (M+H)⁺.

[1532]

단계 2: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(27.8 mg, 0.131 mmol)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(31.4 μ l, 0.237 mmol)으로 처리하고 1 h 동안 교반한 후, 피리딘(38.4 μ l, 0.475 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 min 동안 교반한 후, DCM(2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(55 mg, 0.107 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 일 동안 교반하였다. 이어서, MeOH(3 ml)의 첨가에 의해 혼합물을 케칭하고 5 min 동안 교반한 후, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-7% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 부분적으로 정제하여 무색 포말(60 mg)을 제공하였다. 이 재료를 DCM(3 ml) 중의 TFA(183 μ l, 2.37 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 SCX의 컬럼(약 0.25 g) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 미정제 산물을 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-30% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(11 mg, 19 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.29 min에서 m/z 559 (M+H)⁺, 557 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.69 (s, 1H, 부수적 피크), 10.67 (s, 1H, 주요 피크), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H),

4.78 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H, 주요 피크), 3.60 - 3.40 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.37 - 2.24 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.96 (s, 3H, 주요 피크) 1.84 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.38 (m, 7H), 1.27 - 0.96 (m, 2H).

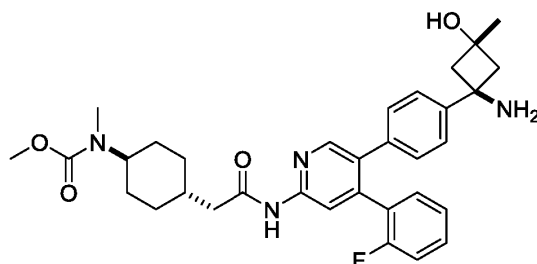
[1533] 실시예 95: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1534]

[1535] 실시예 94 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(4 ml) 중의 실시예 94 단계 1로부터의 산물(55 mg, 0.107 mmol, 90% 순도), 실시예 82 단계 2로부터의 산물(29.7 mg, 0.131 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(31.4 μ l, 0.237 mmol), 및 피리딘(38.4 μ l, 0.475 mmol)의 반응에 이어서 DCM(3 ml) 중의 TFA(183 μ l)에 의한 처리로부터 표제 화합물(5 mg, 8.56 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 573 (M+H)⁺, 571 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (11:9 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.69 (s, 1H, 부수적 피크), 10.67 (s, 1H, 주요 피크), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H, 주요 피크), 3.63 - 3.52 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.67 (s, 3H, 부수적 피크), 2.39 - 2.18 (m, 6H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.40 (m, 6H), 1.28 - 1.03 (m, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 3H).

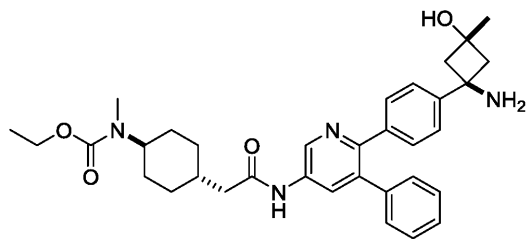
[1536] 실시예 96: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1537]

[1538] 실시예 94 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(4 ml) 중의 실시예 94 단계 1로부터의 산물(55 mg, 0.107 mmol, 90% 순도), 실시예 56 단계 3으로부터의 산물(29.9 mg, 0.131 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(31.4 μ l, 0.237 mmol), 및 피리딘(38.4 μ l, 0.475 mmol)의 반응에 이어서 DCM(3 ml) 중의 TFA(183 μ l)에 의한 처리로부터 표제 화합물(16 mg, 26 μ mol, 94% 순도)을 무색 포말로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.49 min에서 m/z 575 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.42 (m, 7H), 1.27 - 1.01 (m, 2H).

[1539] 실시예 97: 에틸 (4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트



[1540]

[1541]

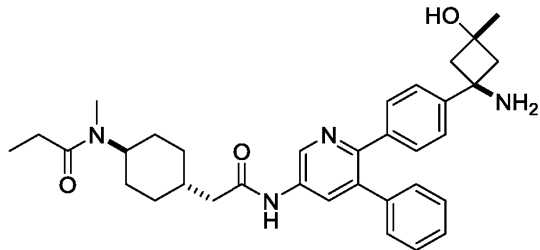
단계 1: 2-(트랜스-4-((에톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트산: THF(20 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(0.63 g, 3.16 mmol) 및 DIPEA(1.66 ml, 9.48 mmol)의 용액을 얼음 중탕으로 냉각시키고 에틸 클로로포르메이트(0.348 ml, 3.64 mmol)로 점적 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml)를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×20 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 THF(20 ml)에 용해시키고 물(5 ml) 중의 LiOH(0.151 g, 6.32 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. EtOAc(3×20 ml)를 사용하여 수성 상을 추출하고, 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(0.654 g, 2.69 mmol)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (br s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.39 (m, 5H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (qd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 2H).

[1542]

단계 2: 에틸 (4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DMF(3 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(26.2 mg, 0.108 mmol), 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 및 DIPEA(31.4 μl, 0.180 mmol)의 용액을 HATU(41.0 mg, 0.108 mmol)로 처리하고, 생성된 용액을 50 °C에서 3 일 동안 가열하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(3×20 ml)으로 추출하였다. 추출액을 합하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 연황색 고체를 제공하였다. 이 재료를 DCM(5 ml)에 용해시키고, TFA(0.5 ml)로 처리하고, RT에서 4 h 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 유기 상을 DCM(10 ml)으로 세척하면서 상 분리 카트리지에 통과시키고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(20 ml)로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아(20 ml)로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(22.9 mg, 0.040 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.49 min에서 *m/z* 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.49 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 2H).

[1543]

실시예 98: *N*-(4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



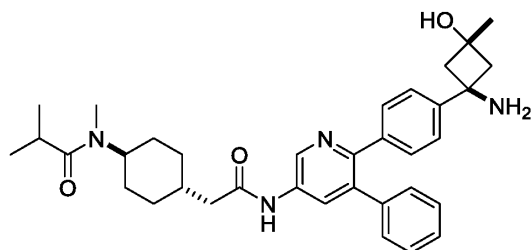
[1544]

[1545]

실시예 97 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 82 단계 2로부터의 산물(24.5 mg, 0.108 mmol), HATU(41.0 mg, 0.108 mmol), 및 DIPEA(31.4 μl, 0.180 mmol)의 반응에

이어서 DCM(5 ml) 중의 TFA(0.5 ml)에 의한 처리로부터 표제 화합물(22.1 mg, 0.039 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.30 min에서 m/z 555 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.33 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 1H), 2.84 (s, 3H, 주요 피크), 2.74 (s, 3H, 부수적 피크), 2.44 – 2.37 (m, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.32 – 1.11 (m, 2H), 1.03 (q, J = 7.2 Hz, 3H).

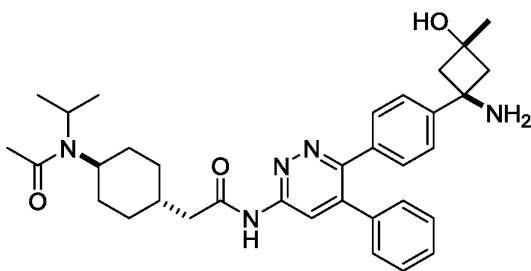
[1546] 실시예 99: *N*-(4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸이소부티르아미드



[1547]

[1548] 실시예 97 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 85 단계 1로부터의 산물(26.0 mg, 0.108 mmol), HATU(41.0 mg, 0.108 mmol), 및 DIPEA(31.4 μ l, 0.180 mmol)의 반응에 이어서 DCM(5 ml) 중의 TFA(0.5 ml)에 의한 처리로부터 표제 화합물(19.9 mg, 0.031 mmol, 90% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 569 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (7:5 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.27 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.38 – 4.08 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 2.84 (s, 3H, 주요 피크), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 3H), 1.90 – 1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.60 – 1.38 (m, 4H), 1.30 – 1.04 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1549] 실시예 100: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



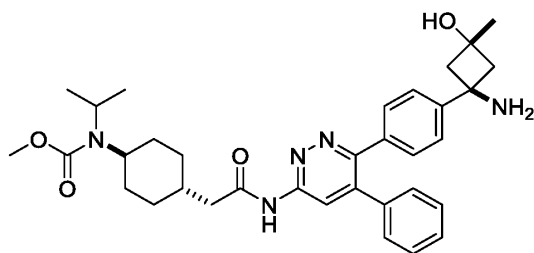
[1550]

[1551] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: HATU(42.1 mg, 0.111 mmol) 및 DIPEA(39.4 μ l, 0.222 mmol)를 DMF(1.5 ml) 중의 실시예 49 단계 3으로부터의 산물(24.3 mg, 0.101 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반한 후에 실시예 57 단계 1로부터의 산물(45 mg, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고 20 h 동안 교반하였다. RT로 냉각시킨 후, DMF(1 ml) 중의 HATU(42.1 mg, 0.111 mmol) 및 실시예 49 단계 3으로부터의 산물(24.3 mg, 0.101 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1 h 동안 교반한 후, 혼합물을 50 °C로 가열하고 추가로 2 일 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물(25 ml)에 붓고 EtOAc(3×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml), 1 M HCl(aq)(50 ml), 물(50 ml), 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 이 재료를 실리카 상에 사전-흡수시키고 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0–6% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의

해 정제하여 표제 화합물(26 mg, 0.036 mmol, 92% 순도)을 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.29 min에서 m/z 670 (M+H)⁺.

[1552] 단계 2: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(26 mg, 0.036 mmol, 92% 순도)의 용액을 TFA(0.060 ml, 0.776 mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 90 min 동안 교반하였다. 부가적인 TFA(0.060 ml, 0.776 mmol)를 첨가하고, 용액을 추가로 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 연황색 고체(27 mg)를 제공하였다. 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(7.0 mg, 0.012 mmol, 99% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 1.45 min에서 m/z 570 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.26 (s, 1H, 주요 피크), 11.25 (s, 1H, 부수적 피크), 8.35 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 5H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.92 (m, 1H, 부수적 피크), 3.44 (m, 1H, 주요 피크), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.18 - 1.04 (m, 6H).

[1553] 실시예 101: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트



[1554]

[1555] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(이소프로필(메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트레이트: THF(5 ml) 중의 실시예 49 단계 1로부터의 산물(209 mg, 0.919 mmol) 및 DIPEA(482 μ l, 2.76 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 메틸 클로로포르메이트(142 μ l, 1.84 mmol)로 점적 처리하고, 혼합물을 RT로 가온시키고, 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂CO₃(aq)(25 ml)에 붓고 EtOAc(2×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 1 M HCl(aq)(25 ml), 물(25 ml), 및 염수(25 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(260 mg)을 무색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

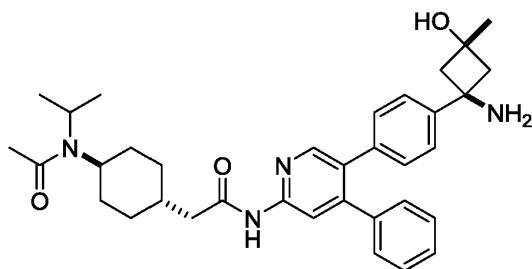
[1556] 단계 2: 2-(트랜스-4-(이소프로필(메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트산: THF(1 ml), 물(1 ml), 및 MeOH(0.2 ml)의 혼합물 중의 상기 단계 1로부터의 산물(260 mg)의 용액을 LiOH(43.6 mg, 1.82 mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 ml)로 희석한 후, 1 M HCl(aq)을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 물(20 ml) 및 염수(20 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(232 mg, 0.857 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.61 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.49 (m, 8H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.10 - 0.94 (m, 3H).

[1557] 단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: 실시예 100 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(45 mg, 0.101 mmol), 상기 단계 1로부터의 산물(2×25.9 mg, 2×0.096 mmol, 95% 순도), HATU(2×42.1 mg, 2×0.111 mmol), 및 DIPEA(39.4 μ l, 0.222 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(29 mg, 0.038 mmol, 91% 순도)을 베이지색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.55 min에서 m/z 686 (M+H)⁺.

[1558] 단계 4: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-

3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: 실시예 100 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(2 ml) 중의 TFA(2×0.060 ml, 2×0.776 mmol)와 상기 단계 3으로부터의 산물(29 mg, 0.038 mmol, 91% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(5.9 mg, 9.97 μmol, 99% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.15 min에서 m/z 586 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 5H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 8H).

[1559] 실시예 102: N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

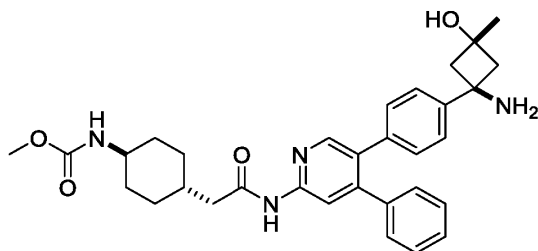


[1560]

[1561] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: HATU(42.2 mg, 0.111 mmol) 및 DIPEA(39.4 μl, 0.222 mmol)를 DMF(2 ml) 중의 실시예 49 단계 3(26.8 mg, 0.111 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반한 후에 실시예 67 단계 2로부터의 산물(45 mg, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고 20 h 동안 교반하였다. RT로 냉각시킨 후에 용액을 물(25 ml)에 붓고 EtOAc(3×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml), 1 M HCl(aq)(50 ml), 물(50 ml), 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 갈색 오일을 제공하였다. 이 재료를 실리카 상에 사전-흡수시키고 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-6% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 부분적으로 정제하여 표제 화합물(39 mg, 0.037 mmol, 64% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.36 min에서 m/z 669 (M+H)⁺. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1562] 단계 2: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 100 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(0.5 ml) 중의 TFA(2×0.090 ml, 2×1.17 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(39 mg, 0.037 mmol, 64% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(4.9 mg, 8.44 μmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.47 min에서 m/z 569 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.62 (s, 1H, 주요 피크), 10.61 (s, 1H, 부수적 피크), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 1H, 부수적 피크), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 1H, 주요 피크), 2.38 - 2.27 (m, 5H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.82 - 1.54 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.21 - 1.01 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1563] 실시예 103: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트



[1564]

[1565]

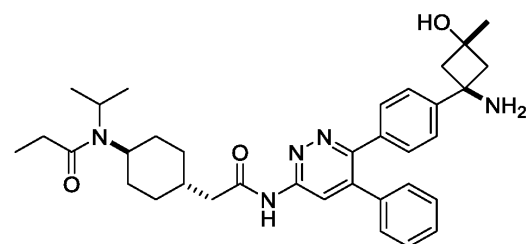
단계 1: 2-(트랜스-4-((메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트산: THF(20 ml)와 MeOH(5 ml)의 혼합물 중의 실시예 56 단계 1로부터의 산물(500 mg, 2.06 mmol)의 혼합물을 2 M LiOH(aq)(2.06 ml, 4.11 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 48 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 물(10 ml)로 희석한 후에 1 M HCl(aq)로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(0.332 g, 1.47 mmol, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.07 - 0.87 (m, 2H).

[1566]

단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트: DCM(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(31.0 mg, 0.144 mmol)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(0.021 ml, 0.156 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 피리딘(0.5 ml, 0.080 mmol) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(53.5 mg, 0.120 mmol)의 용액을 첨가하고 용액을 RT에서 밤새 교반하였으며, 이 시간 동안 백색 침전이 형성되었다. DMF(2 ml)를 첨가하고 1 h 동안 교반을 계속하였다. 생성된 혼합물을 1 M HCl(aq)(10 ml)로 처리하고 10 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 황색 고체를 제공하였다. 이 재료를 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(16.3 mg, 0.029 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.32 min에서 *m/z* 543 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.25 - 0.96 (m, 5H).

[1567]

실시예 104: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-이소프로필프로피온아미드



[1568]

[1569]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필프로피온아미도)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 실시예 49 단계 1로부터의 산물(292 mg, 1.28 mmol), 프로피오닐 클로라이드(123 μl, 1.41 mmol), 및 DIPEA(673 μl, 3.85 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(379 mg)을 오

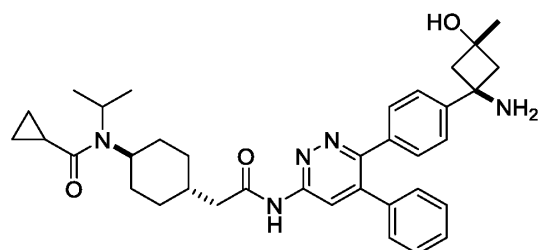
렌지색 오일로서 단리하였다.

[1570] 단계 2: 2-(트랜스-4-(N-이소프로필프로피온아미도)사이클로헥실)아세트산: 실시예 101 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml), 물(1.5 ml), 및 MeOH(0.2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(375 mg) 및 LiOH(63.4 mg, 2.65 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(288 mg)을 왁스질 황색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1571] 단계 3: tert-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(N-이소프로필프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(22.9 mg), HATU(37.5 mg, 0.099 mmol), 및 DIPEA(35 μ l, 0.197 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(25 mg, 0.034 mmol, 94% 순도)을 베이지색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.42 min에서 m/z 684 (M+H)⁺.

[1572] 단계 4: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필프로피온아미드: DCM(0.5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(25 mg, 0.034 mmol, 94% 순도)의 용액을 TFA(0.070 ml, 0.914 mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하여 연황색 고체(20 mg)를 제공하였다. 분취용 HPLC(워터스 프렉션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(6.0 mg, 10.1 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 2.01 min에서 m/z 584 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (10:9 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.52 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 1H, 주요 피크), 3.71 - 3.51 (m, 1H, 부수적 피크), 2.73 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.41 (m, 5H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 - 1.15 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.110 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 주요 피크), 1.106 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 부수적 피크).

[1573] 실시예 105: N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-이소프로필사이클로프로판카복사미드



[1574]

[1575] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(N-이소프로필사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 실시예 49 단계 1로부터의 산물(338 mg, 1.49 mmol), 사이클로프로판카보닐 클로라이드(148 μ l, 1.64 mmol), 및 DIPEA(779 μ l, 4.46 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(453 mg)을 오렌지색 오일로서 단리하였다.

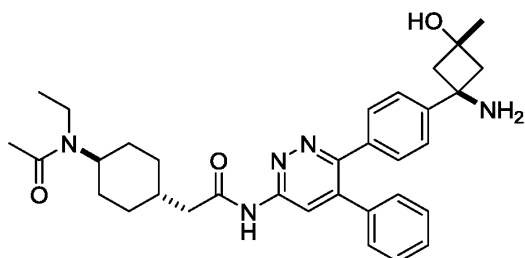
[1576] 단계 2: 2-(트랜스-4-(N-이소프로필사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트산: 실시예 101 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml), 물(1.5 ml), 및 MeOH(0.2 ml)의 혼합물 중의 상기 단계 1로부터의 산물(453 mg) 및 LiOH(73.4 mg, 3.07 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(373 mg)을 무색 오일로서 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1577] 단계 3: tert-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(N-이소프로필사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상

기 단계 2로부터의 산물(24.0 mg), HATU(37.5 mg, 0.099 mmol), 및 DIPEA(35 μ l, 0.197 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(23 mg, 0.030 mmol, 91% 순도)을 베이지색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.51 min에서 m/z 696 (M+H)⁺.

[1578] 단계 4: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-이소프로필사이클로프로판카복사미드: 실시예 104 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(0.5 ml) 중의 TFA(0.064 ml, 0.826 mmol)와 상기 단계 3으로부터의 산물(23 mg, 0.030 mmol, 91% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(9.3 mg, 15 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.06 min에서 m/z 596 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (5:4 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.52 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H, 주요 피크), 3.99 (br s, 1H, 부수적 피크), 2.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 4H), 2.27 (br s, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 6H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42 - 1.11 (m, 9H), 0.92 - 0.71 (m, 4H).

[1579] 실시예 106: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1580]

[1581] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(에틸아미노)사이클로헥실)아세테이트: EtOH(3 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세테이트 하이드로클로라이드(222 mg, 1.00 mmol)의 용액을 MgSO₄(169 mg, 1.40 mmol)에 이어서 아세트알데히드(0.040 ml, 1.20 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 60 min 동안 교반한 후, 0 °C로 냉각시키고 NaBH₄(113 mg, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT로 가온시키고 20 h 동안 교반하였다. 부가적인 아세트알데히드(0.040 ml, 1.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 추가로 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂CO₃(aq)(50 ml)에 붓고 EtOAc(2×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 물(25 ml), 염수(25 ml)로 순차적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 무색 오일(209 mg)로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1582] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(209 mg), 아세트산 무수물(189 μ l, 2.00 mmol), 및 DIPEA(175 μ l, 1.00 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(122 mg, 0.454 mmol, 95% 순도)을 황색 오일로서 단리하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 4.37 (tt, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1H, 주요 피크), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 부수적 피크), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 주요 피크), 3.50 (tt, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H, 부수적 피크), 3.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 부수적 피크), 3.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 주요 피크), 2.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 부수적 피크), 2.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 주요 피크), 2.12 (s, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 5H), 1.60 (qd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 2H, 부수적 피크), 1.48 (qd, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 2H, 주요 피크), 1.31 - 1.08 (m, 8H).

[1583] 단계 3: 2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트산: 실시예 101 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(1 ml), 물(1 ml), 및 MeOH(0.2 ml)의 혼합물 중의 상기 단계 2로부터의 산물(122 mg, 0.454 mmol, 95% 순도) 및 LiOH(23 mg, 0.960 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(68 mg)을 황색 고체로서 단리하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1584] 단계 4: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리

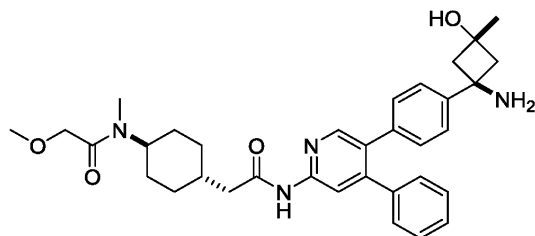
다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(20.4 mg), HATU(37.5 mg, 0.099 mmol), 및 DIPEA(35 μ l, 0.197 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(22 mg, 0.032 mmol, 94% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.18 min에서 m/z 656 (M+H)⁺.

[1585]

단계 5: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 104 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(0.6 ml) 중의 TFA(0.060 ml, 0.779 mmol)와 상기 단계 4로부터의 산물(22 mg, 0.032 mmol, 94% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(16 mg, 28 μ mol, 98% 순도)을 크림색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.77 min에서 m/z 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.402 (s, 1H, 회전 이성체), 8.399 (s, 1H, 회전 이성체) 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.15 (tt, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H, 회전 이성체), 3.56 (tt, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H, 회전 이성체), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, 회전 이성체), 2.01 (s, 3H, 회전 이성체), 1.94 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 회전 이성체), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 회전 이성체).

[1586]

실시예 107: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-메톡시-*N*-메틸아세트아미드



[1587]

[1588]

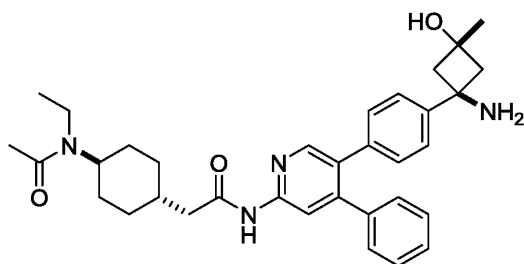
단계 1: 2-(트랜스-4-(2-메톡시-*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트산: DCM(5 ml) 중의 실시예 1 단계 3으로부터의 산물(300 mg, 1.51 mmol)의 현탁액을 DIPEA(294 μ l, 1.66 mmol)에 이어서 2-메톡시아세틸 클로라이드(144 μ l, 1.58 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(5 ml)로 세척하고, 수성 상을 DCM(5 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고 1 M HCl(aq)(10 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml), 및 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 오렌지색 검(348 mg)을 제공하였다. 이 재료를 THF(5 ml), MeOH(1 ml), 및 1 M LiOH(aq)(3.01 ml, 3.01 mmol)의 혼합물에 용해시키고, 생성된 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 5 ml로 농축한 후에 물(5 ml)로 희석하고 EtOAc(10 ml)로 세척하였다. 이어서, 수성 상을 1 M HCl로 산성화하고 EtOAc(3×15 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(152 mg)을 검으로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1589]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-메톡시-*N*-메틸아세트아미드: DCM(2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(30 mg)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(29.7 μ l, 0.224 mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(36.3 μ l, 0.449 mmol)을 첨가하고, 추가로 5 min 후에, DCM(2 ml) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(50 mg, 0.112 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(3 ml)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(2×3 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산에 이어서 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 황색 검(24 mg)을 제공하였다. 이 재료를 DCM(3 ml)에 용해시키고 TFA(173 μ l, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 SCX의 컬럼(약 100 mg) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 부분적으로 정제하였다. 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암

모늄 비카보네이트 중의 20-50% MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(1.2 mg, 2.06 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.27 min에서 m/z 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (4:3 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 2H, 부수적 피크), 4.03 (s, 2H, 주요 피크), 3.30 - 3.29 (m, 3H), 2.75 (s, 3H, 주요 피크), 2.73 (s, 3H, 부수적 피크), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 1.90 - 1.47 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.23 - 1.07 (m, 2H).

[1590] 실시예 108: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

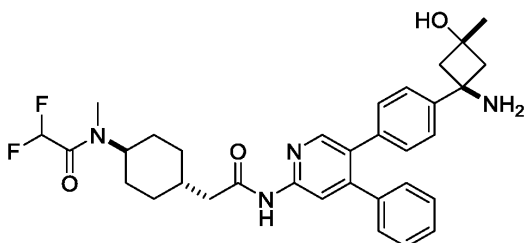


[1591]

[1592] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: DCM(5 ml) 중의 실시예 106 단계 3으로부터의 산물(25 mg)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(19 μ l, 0.142 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 피리딘(0.5 ml) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M HCl(aq)(20 ml)에 붓고 10 min 동안 교반한 후, DCM(2 $\times$ 20 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 합하여 1 M HCl(aq)(20 ml), 1 M NaOH(aq)(20 ml), 물(20 ml), 및 염수(20 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 무색 오일을 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-6% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(45 mg, 0.062 mmol, 90% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.24 min에서 m/z 655 (M+H)⁺.

[1593] 단계 2: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 104 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(0.6 ml) 중의 TFA(0.060 ml, 0.779 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(45 mg, 0.062 mmol, 90% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(8.3 mg, 15 μ mol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.86 min에서 m/z 555 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 4.27 (tt, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H, 회전 이성체), 3.68 (tt, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H, 회전 이성체), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.02 - 1.78 (m, 4H), 1.77 - 1.58 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 회전 이성체), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 회전 이성체).

[1594] 실시예 109: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-*N*-메틸아세트아미드



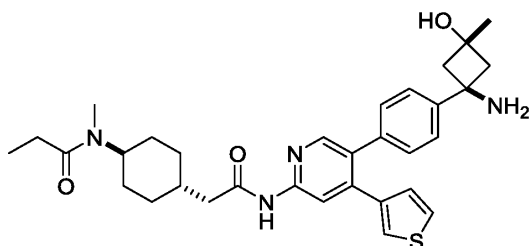
[1595]

[1596] 단계 1: 벤질 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트: DCM(10 ml) 중의 실시예 4 단계 1로부터의 산물(329 mg, 1.08 mmol)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(154 μ l, 1.17 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 피리딘(1 ml)과 DCM(2 ml)의 혼합물 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(400 mg, 0.898 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 1 M HCl(aq)(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 유기 상을 DCM(20 ml)으로 세척하면서 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(483 mg, 0.633 mmol, 96% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.74 min에서 m/z 733 ($M+H$)⁺.

[1597] 단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(메틸아미노)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 1로부터의 산물(480 mg, 0.629 mmol)을 EtOH(20 ml)에 용해시키고 탈레스나노 H-큐브[®] 유동식 반응기(10% Pd/C, 30x4 mm, 전체 수소 모드, 50 °C, 1 ml/min 유속, 4 패스) 내에서 수소화하였다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산에 이어서 0-40% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.287 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 분석 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1598] 단계 3: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-*N*-메틸아세트아미드: THF(5 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(50 mg)의 용액을 얼음 중탕으로 냉각시키고, DIPEA(32.1 μ l, 0.184 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2,2-디플루오로아세트산 무수물(11.4 μ l, 0.092 mmol)로 점적 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml)를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2x10 ml)로 추출하였다. 진공 중에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 연 황색 고체를 제공하였다. 이 재료를 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(20 ml)로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아(20 ml)로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(22.4 mg, 0.038 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 577 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (11:10 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.63 (s, 1H, 부수적 피크), 10.62 (s, 1H, 주요 피크), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 5H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (t, J = 52.8 Hz, 1H, 부수적 피크), 6.67 (t, J = 52.9 Hz, 1H, 주요 피크), 4.78 (s, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H, 주요 피크), 3.73 - 3.55 (m, 1H, 부수적 피크), 2.89 (s, 3H, 주요 피크), 2.78 (s, 3H, 부수적 피크), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.25 - 1.98 (m, 4H), 1.86 - 1.52 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.25 - 1.04 (m, 2H).

[1599] 실시예 110: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1600]

[1601] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: DCM(2 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(25.2 mg, 0.111 mmol)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(29.6 μ l, 0.221 mmol)으로 처리하고 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(35.8 μ l, 0.443 mmol)에 이어서 실시예 89 단계 1로부터의 산물(50

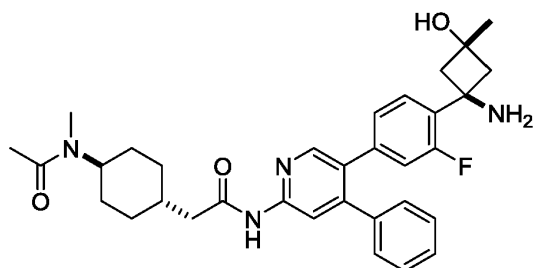
mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})(3 \text{ ml})$ 의 첨가에 의해 반응을 켜고, 상 분리 카트리지를 통해 유기 상을 여과하였다. 유기 상을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(48 mg, 0.071 mmol, 98% 순도)을 연황색 검으로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.22 min에서 m/z 661 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1602]

단계 2: *N-((1*r*,4*r*)-4-(2-((5-(4-((1*r*,3*r*)-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드*: DCM(3 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(48 mg, 0.071 mmol, 98% 순도)을 TFA(128 μl , 1.66 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼(약 100 mg) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% (0.7 M $\text{NH}_3/\text{MeOH})/\text{DCM}$)에 의해 부분적으로 정제하였다. 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μm , 19x50 mm 컬럼, 10 mM 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(1.2 mg, 2.06 μmol , 95% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.36 min에서 m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.59 (s, 1H, 부수적 피크), 10.58 (s, 1H, 주요 피크), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 4.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H, 주요 피크), 3.66 - 3.51 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.42 - 2.14 (m, 8H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 5H), 1.26 - 1.03 (m, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 3H).

[1603]

실시예 111: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1604]

[1605]

단계 1: *시스-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실산*: THF(150 ml) 중의 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트산(25 g, 133 mmol)의 용액을 약 30 min에 걸쳐 <40 °C(물 중탕)의 온도를 유지하면서 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M)(148 ml, 297 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 35 °C에서 60 min 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 연갈색 현탁액을 온도를 45-55 °C로 유지하면서 에피클로로하이드린(18.7 ml, 239 mmol)으로 점적 처리하였다. 반응 혼합물을 30 °C로 냉각시키고 약 15 min에 걸쳐 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M)(135 ml, 269 mmol)로 점적 처리하였다. 반응 혼합물을 30 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 중탕으로 냉각시키고 6 M $\text{HCl}(\text{aq})(120 \text{ ml}, 720 \text{ mmol})$ 로 켜고, 혼합물을 RT로 가온시키고 10 min 동안 교반하였다. 이어서, 톨루엔(100 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기 상을 염수(100 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 약 50 ml로 농축하였다. 톨루엔(50 ml)을 첨가하고 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔(100 ml)에 현탁하고 약 45 min 동안 0 °C로 냉각시킨 후, 얼음 냉각 톨루엔($2 \times 10 \text{ ml}$)으로 세척하면서 여과하여 표제 화합물(17.5 g, 57.2 mmol, 80% 순도)을 무색 자유-유동 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1606]

단계 2: *트랜스-메틸 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트*: 상기 단계 1로부터의 산물(17.5 g, 57.2 mmol, 80% 순도)을 MeOH(100 ml)에 용해시키고 진한 $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{aq})(1.14 \text{ ml}, 21.5 \text{ mmol})$ 로 처리하였다. 반응 혼합물을 60 °C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 10 °C로 냉각시키고 온도를 15 °C 미만으로 유지하면서 8% w/v $\text{K}_2\text{HPO}_4(\text{aq})(178 \text{ ml}, 82 \text{ mmol})$ 로 켜고, 혼합물을 약 450 ml로 농축한 후, $\text{Et}_2\text{O}(2 \times 150 \text{ ml})$ 로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(17.5 g, 57.5

mmol, 85% 순도)을 무색 면상 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H).

[1607]

단계 3: 메틸 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-옥소사이클로부탄카복실레이트: DCM(180 ml) 중의 상기 단계 2로부터의 산물(17.5 g, 57.5 mmol, 85% 순도)의 용액을 5 °C로 냉각시키고, 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서 물(20 ml) 중의 KBr(1.77 g, 14.9 mmol)의 용액으로 처리하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 여기에 TEMPO(0.846 g, 5.41 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 별도의 용기에서, 물(330 ml) 중의 KHCO_3 (101 g, 852 mmol)의 용액을 소듐 하이포클로라이트(aq)(65.6 ml, 149 mmol, 14% w/w 유리 염소 함량)와 합하고, 생성된 혼합물을 약 90 min에 걸쳐 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서 원래의 혼합물에 적가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 혼합물을 10 °C로 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 온도를 10 °C 미만으로 유지하면서 물(70 ml) 중의 소듐 티오설파이트(8.34 g, 52.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(2×200 ml)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 물(400 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 생성된 적색 오일을 THF(100 ml)에 2회 용해시키고 농축하여 표제 화합물(17.1 g, 59.8 mmol, 90% 순도)을 진적색(deep red) 오일로서 제공하였으며, 이는 정치시에 결정화되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (s, 3H).

[1608]

단계 4: 메틸 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부탄카복실레이트: THF(100 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(17.1 g, 59.8 mmol, 90% 순도)의 용액을 -70 °C로 냉각시키고, 온도를 -60 °C 미만으로 유지하면서 메틸마그네슘 브로마이드(Et_2O 중의 3 M)(22.9 ml, 68.8 mmol)를 1 h에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 4 h 동안 교반한 후, -20 °C로 가온시키고, 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서 여기에 MeOH(2.66 ml, 65.8 mmol)를 첨가하여 반응을 켜었다. 온도를 10 °C 미만으로 유지하면서 1 M HCl(aq)(71.7 ml, 71.7 mmol)을 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 혼합물을 RT에서 15 min 동안 교반한 후, Et_2O (200 ml)를 첨가하고 상을 분리하였다. 유기 상을 염수(200 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(17.5 g)을 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1609]

단계 5: 트랜스-메틸 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부탄카복실레이트: THF(20 ml) 중의 상기 단계 4로부터의 산물(2 g)의 용액을 0.2 M LiOH(aq)(18.3 ml, 3.67 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20 ml로 농축하고 Et_2O (2×15 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(370 mg)을 적색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1610]

단계 6: 트랜스-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부탄카복실산: EtOH(12 ml) 중의 상기 단계 5로부터의 산물(370 mg)의 용액을 물(6 ml) 및 소듐 하이드록사이드(326 mg, 8.14 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 약 6 ml로 농축하고 물(10 ml)로 희석한 후, Et_2O (20 ml)로 세척하였다. 수성 상을 1 M HCl(9.50 ml, 9.50 mmol)로 산성화한 후, EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(281 mg, 1.03 mmol, 95% 순도)을 점착성 호박색(amber) 겜으로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

[1611]

단계 7: 트랜스-3-아미노-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸사이클로부탄올: THF(12 ml) 중의 상기 단계 6으로부터의 산물(280 mg, 1.03 mmol, 95% 순도)의 용액을 Et_3N (362 μl , 2.60 mmol) 및 디페닐 포스포르아지테이트(233 μl , 1.08 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 35 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 별도의 용기에서, 1 M HCl(aq)(5.41 ml, 5.41 mmol)을 65 °C로 가열하였다. 가온된 HCl 용액에 원래의 반응 혼합물을 약 15 min에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C에서 2 h 동안 가열한 후, RT로 밤새 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에 부분적으로 농축한 후 EtOAc(30 ml)를 첨가하고 상을 분리하였다. 유기 상을 1M HCl(2×20 ml)로 추출하였다. 수성 상을 합하고 2 M NaOH(aq)(30 ml)로 염기성화한 후, EtOAc(3×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(125 mg)을 연황색 오일로서

제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

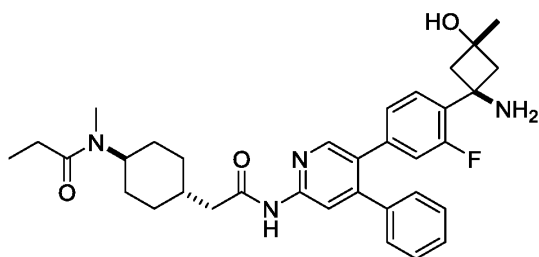
[1612] 단계 8: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: THF(4 ml) 중의 상기 단계 7로부터의 산물(125 mg)의 용액을 Boc₂O(143 mg, 0.653 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 진공 중에 용매를 증발시키고, 생성된 겔을 EtOAc(10 ml)에 용해시키고, 물(5 ml) 및 염수(5 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-60% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(148 mg, 0.426 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.17 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 - 1.15 (m, 9H).

[1613] 단계 9: *tert*-부틸 (트랜스-1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 혼합물을 MeCN으로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과한 후에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-60% EtOAc/이소헥산)에 의해 부분적으로 정제한 겔을 제외하고는, 중간체 2 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, MeCN(3 ml) 중의 상기 단계 8로부터의 산물(148 mg, 0.426 mmol, 95% 순도), 비스-(피나콜레이토)디보론(120 mg, 0.471 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(5 mg, 0.022 mmol), XPhos(21 mg, 0.045 mmol), 및 포타슘 아세테이트(132 mg, 1.35 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(194 mg, 0.368 mmol, 80% 순도)을 고점도 오일(thick oil)로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.41 min에서 m/z 444 (M+Na)⁺. 이 재료는 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1614] 단계 10: *tert*-부틸 (트랜스-1-(2-플루오로-4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: DCM(2 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(25.3 mg, 0.119 mmol)의 현탁액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(28.8 μl, 0.216 mmol)으로 처리하고 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(34.9 μl, 0.431 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. DCM(2 ml) 중의 상기 단계 9로부터의 산물(50 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. EtOAc(15 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)(5 ml) 및 염수(5 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-6% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(15 mg, 0.022 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.21 min에서 m/z 659 (M+H)⁺.

[1615] 단계 11: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 상기 단계 10으로부터의 산물(15 mg, 0.022 mmol, 95% 순도)을 DCM(3 ml)에 용해시키고, TFA(166 μl, 2.16 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼(약 100 mg) 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(10 mg, 0.017 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.35 min에서 m/z 559 (M+H)⁺, 557 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (11:9 비의 2개의 회전 이성체) δ 10.67 (s, 1H, 부수적 피크), 10.65 (s, 1H, 주요 피크), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H, 주요 피크), 3.60 - 3.48 (m, 1H, 부수적 피크), 2.79 (s, 3H, 주요 피크), 2.66 (s, 3H, 부수적 피크), 2.38 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 (s, 3H, 부수적 피크), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 6H), 1.28 - 1.02 (m, 3H).

[1616] 실시예 112: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1617]

[1618]

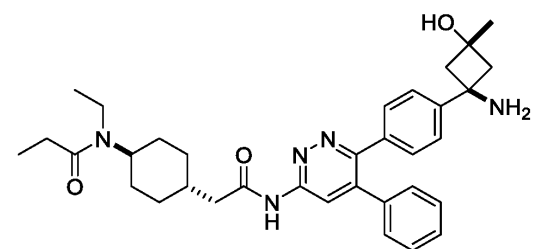
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(2-플루오로-4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-메틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 111 단계 10에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(4 ml) 중의 실시예 111 단계 9로부터의 산물(50 mg, 0.086 mmol, 80% 순도), 실시예 82 단계 2로부터의 산물(27 mg, 0.119 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(28.8 μ l, 0.216 mmol), 및 피리딘(34.9 μ l, 0.431 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(15 mg, 0.021 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.33 min에서 m/z 673 (M+H)⁺.

[1619]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: 실시예 111 단계 11에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(3 ml) 중의 TFA(166 μ l, 2.16 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(15 mg, 0.021 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(9 mg, 0.015 mmol, 95% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 573 (M+H)⁺, 571 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H, 부수적 피크), 10.65 (s, 1H, 주요 피크), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H, 주요 피크), 3.64 - 3.54 (m, 1H, 부수적 피크), 2.78 (s, 3H, 주요 피크), 2.68 (s, 3H, 부수적 피크), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.94 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.27 - 1.05 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 주요 피크), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 주요 피크).

[1620]

실시예 113: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸프로피온아미드



[1621]

[1622]

단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-에틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세테이트: 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 실시예 106 단계 1로부터의 산물(200 mg), 프로피오닐 클로라이드(90 μ l, 1.03 mmol), 및 DIPEA(491 μ l, 2.81 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(84 mg, 0.296 mmol, 95% 순도)을 황색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.02 min에서 m/z 270 (M+H)⁺.

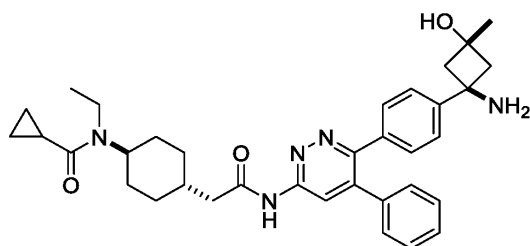
[1623]

단계 2: 2-(트랜스-4-(*N*-에틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트산: THF(2 ml), 물(1.5 ml), 및 MeOH(0.2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(84 mg, 0.296 mmol, 95% 순도)의 용액을 LiOH(14.9 mg, 0.624 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5 M NaOH(20 ml)로 희석하고 EtOAc(20 ml)로 세척하였다. 1 M HCl(aq)을 사용하여 수성 상을 pH 1로 산성화하고 EtOAc(2×20 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 물(20 ml), 염수(20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. EtOAc 세척 중에 형성된 잔류 아세트산을 제거하기 위해, 잔류물을 톨루엔(5 ml)에 5회 현탁하고 진공 중에 농축하여 표제 화합물(67 mg)을 무색 고체로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[1624] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-에틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(38 mg, 0.085 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(24 mg), HATU(42 mg, 0.110 mmol), 및 DIPEA(38.2 μ l, 0.215 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(24 mg, 0.034 mmol, 95% 순도)을 연분홍색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.30 min에서 m/z 670 (M+H)⁺.

[1625] 단계 4: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸프로피온아미드: DCM(1 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(24 mg, 0.034 mmol, 95% 순도)의 용액을 TFA(100 μ l, 1.30 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하여 백색 고체(17.3 mg)를 제공하였다. 분취용 HPLC(길슨 215, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-50% MeCN)에 의해 정제하여 무색 고체(14.5 mg)를 제공하였다. 이 재료를 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하여 표제 화합물(5.5 mg, 9.56 μ mol, 99% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 1.91 min 에서 m/z 570 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.52 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 4.38 - 4.15 (m, 1H, 회전 이성체), 3.82 - 3.62 (m, 1H, 회전 이성체), 2.72 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 6H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.46 - 1.18 (m, 4H), 1.18 - 1.09 (m, 5H).

[1626] 실시예 114: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸사이클로프로판카복사미드



[1627]

[1628] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(*N*-에틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트레이트: 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 실시예 106 단계 1로부터의 산물(200 mg), 사이클로프로판카보닐 클로라이드(170 μ l, 1.88 mmol), 및 DIPEA(491 μ l, 2.81 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(96 mg, 0.324 mmol, 95% 순도)을 베이지색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 m/z 254 (M+H)⁺.

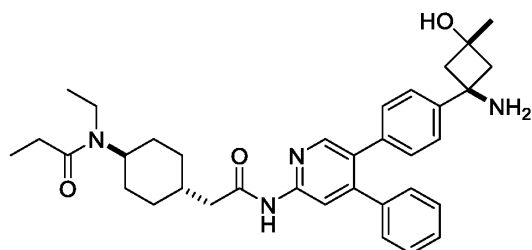
[1629] 단계 2: 2-(트랜스-4-(*N*-에틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트산: 실시예 113 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(2 ml), 물(1.5 ml), 및 MeOH(0.2 ml)의 혼합물 중의 LiOH(16.3 mg, 0.682 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(96 mg, 0.324 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(79 mg)을 무색 검으로서 단리하였다.

[1630] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-(2-(트랜스-4-(*N*-에틸사이클로프로판카복사미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리다진-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(1.5 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(27.3 mg), HATU(41 mg, 0.108 mmol), 및 DIPEA(39 μ l, 0.220 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(18.7 mg, 0.017 mmol, 62% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.37 min에서 m/z 682 (M+H)⁺.

[1631] 단계 4: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸사이클로프로판카복사미드: 실시예 113 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를

를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(100 μ l, 1.30 mmol)와 상기 단계 3으로부터의 산물(18.7 mg, 0.017 mmol, 62% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(8.1 mg, 0.014 mmol, 99% 순도)을 무색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 2): 1.98 min에서 m/z 582 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.51 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, 주요 피크), 4.17 - 4.05 (m, 1H, 부수적 피크), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.53 - 2.40 (m, 4H), 2.02 - 1.84 (m, 5H), 1.78 - 1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 - 1.17 (m, 5H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.94 - 0.76 (m, 4H).

[1632] 실시예 115: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸프로피온아미드

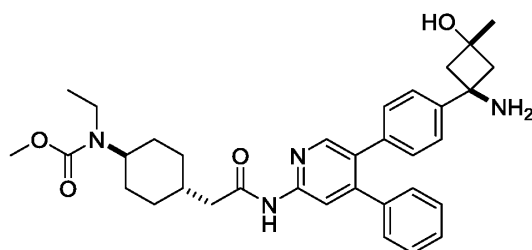


[1633]

[1634] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-(2-(트랜스-4(*N*-에틸프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-4-페닐피리딘-3-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: DCM(5 ml) 중의 실시예 113 단계 2로부터의 산물(26.0 mg)의 용액을 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(18 μ l, 0.135 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 피리딘(0.5 ml) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 18 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 ml)으로 희석한 후, 1 M HCl(aq)(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 15 min 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 감압 하에 농축하여 무색 오일을 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-6% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(55 mg, 0.049 mmol, 60% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.37 min에서 m/z 669 (M+H)⁺ (ES⁺).

[1635] 단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-에틸프로피온아미드: 실시예 113 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 3으로부터의 산물(55 mg, 0.049 mmol, 60% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(15.8 mg, 0.028 mmol, 99% 순도)을 무색 고체로서 분리하였다. LCMS(방법 1): 1.99 min에서 m/z 569 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.27 - 7.07 (m, 4H), 4.25 (m, 1H, 회전 이성체), 3.69 (m, 1H, 회전 이성체), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.39 - 1.16 (m, 4H), 1.16 - 1.07 (m, 5H).

[1636] 실시예 116: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트



[1637]

[1638] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-(에틸(메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트레이트: 화합물을 컬럼 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제한 점을 제외하고는, 실시예 101 단계 1에서와 본질적으로

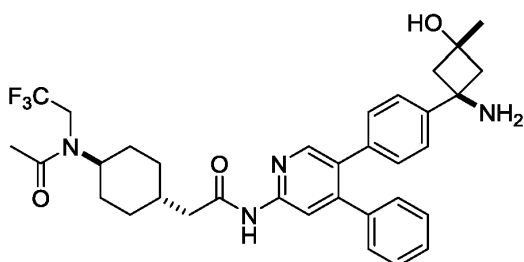
동일한 절차를 사용하여, THF(5 ml) 중의 실시예 106 단계 1로부터의 산물(224 mg), 메틸 클로로포르메이트(177 μ l, 2.29 mmol), 및 DIPEA(599 μ l, 3.43 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(112 mg, 0.392 mmol, 95% 순도)을 왁스질 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.27 min에서 m/z 272 (M+H)⁺.

[1639] 단계 2: 2-(트랜스-4-(에틸(메톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아세트산: THF(2 ml), 물(1.5 ml), 및 MeOH(0.2 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(112 mg, 0.392 mmol, 95% 순도)의 용액을 LiOH(20 mg, 0.835 mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5 M NaOH(aq)(20 ml)로 희석하고 DCM(20 ml)으로 세척하였다. 1 M HCl(aq)을 사용하여 수성 상을 pH 1로 산성화하고 EtOAc(2×20 ml)로 추출하였다. 추출액을 합하여 물(20 ml) 및 염수(20 mL)로 순차적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물(97 mg, 0.379 mmol, 95% 순도)을 무색 검으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.64 - 1.44 (m, 5H), 1.11 - 0.95 (m, 5H).

[1640] 단계 3: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트: 실시예 115 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상기 단계 2로부터의 산물(21.8 mg, 0.086 mmol), 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(18 μ l, 0.135 mmol), 및 피리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(42 mg, 0.060 mmol, 96% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.54 min에서 m/z 671 (M+H)⁺.

[1641] 단계 4: 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트: DCM(1 ml) 중의 상기 단계 3으로부터의 산물(42 mg, 0.060 mmol, 96% 순도)의 용액을 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하여 무색 고체(31 mg)를 제공하였다. 분취용 HPLC(워터스 프랙션링스, 워터스 X-브릿지 Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 35-65% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물(7.7 mg, 13 μ mol, 99% 순도)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 2.18 min에서 m/z 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 1.91 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1642] 실시예 117: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1643] 단계 1: 에틸 2-(트랜스-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)사이클로헥실)아세트레이트: THF(10 ml) 중의 에틸 2-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아세트레이트 하이드로클로라이드(1.11 g, 5.01 mmol) 및 DIPEA(2.19 ml, 12.5 mmol)의 용액을 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(1.08 ml, 7.51 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 3 일 동안 교반하였다. 부가적인 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(1.08 ml, 7.51 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 추가로 5 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 물(10 ml)과 DCM(10 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시키고 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연갈색 검(2.1 g)으로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반

응에 사용되었다.

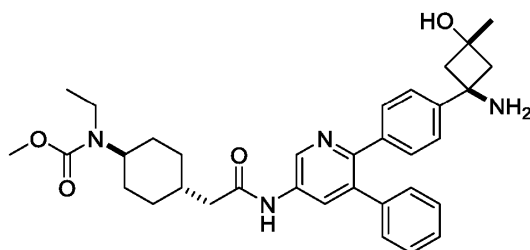
[1645] 단계 2: 에틸 2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세테이트: THF(10 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(730 mg) 및 DIPEA(1.43 ml, 8.19 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 아세트산 무수물(515 μ l, 5.46 mmol)로 점적 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT로 가온시키고 20 h 동안 교반하였다. 부가적인 DIPEA(1.43 ml, 8.19 mmol) 및 아세트산 무수물(515 μ l, 5.46 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 20 h 동안 40 °C로 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시킨 후, 포화 Na₂CO₃(aq)(25 ml)에 붓고 EtOAc(2×25 ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 1 M HCl(aq)(25 ml), 물(25 ml), 및 염수(25 ml)로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물(580 mg)을 연갈색 오일로서 제공하였다. 이 재료는 정제 없이 후속 반응에 사용되었다.

[1646] 단계 3: 2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트산: 실시예 113 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, THF(4 ml), 물(3 ml), 및 MeOH(0.2 ml)의 혼합물 중의 LiOH(90 mg, 3.75 mmol)와 상기 단계 2로부터의 산물(580 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(520 mg, 1.76 mmol, 95% 순도)을 무색 오일로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 282 (M+H)⁺.

[1647] 단계 4: tert-부틸 (3-하이드록시-3-메틸-1-(4-(4-페닐-6-(2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)피리딘-3-일)페닐)사이클로부틸)카바메이트: 실시예 115 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(5 ml) 중의 실시예 67 단계 2로부터의 산물(40 mg, 0.090 mmol), 상기 단계 3으로부터의 산물(25.3 mg, 0.086 mmol), 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민(18 μ l, 0.135 mmol), 및 피리딘(0.5 ml)의 반응으로부터 표제 화합물(45 mg, 0.062 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.41 min에서 m/z 709 (M+H)⁺.

[1648] 단계 5: N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 116 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 4로부터의 산물(45 mg, 0.062 mmol, 98% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(16.7 mg, 0.027 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.06 min에서 m/z 609 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (2:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H, 부수적 피크), 3.86 - 3.70 (m, 1H, 주요 피크), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.24 (s, 3H, 주요 피크), 2.16 (s, 3H, 부수적 피크), 2.01 - 1.59 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (m, 2H).

[1649] 실시예 118: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트



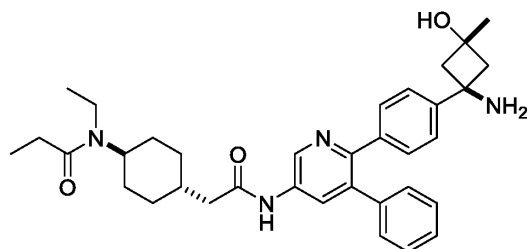
[1650]

[1651] 단계 1: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 116 단계 2로부터의 산물(21 mg, 0.082 mmol, 95% 순도), HATU(38.8 mg, 0.102 mmol), 및 DIPEA(41 μ l, 0.236 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(42 mg, 0.061 mmol, 98% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.20 min에서 m/z 671 (M+H)⁺.

[1652] 단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-

3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트: 실시예 116 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(42 mg, 0.061 mmol, 98% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(17.7 mg, 0.031 mmol, 99% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.05 min에서 m/z 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 5H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.65 (qd, J = 12.6, 3.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1653] 실시예 119: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

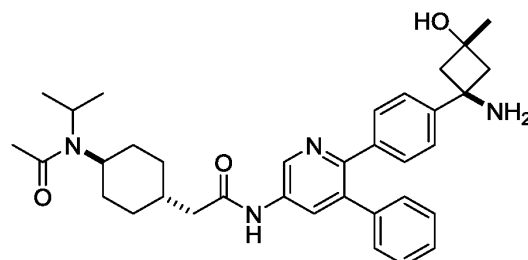


[1654]

[1655] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 중간체 1(24 mg, 0.054 mmol), 실시예 113 단계 2로부터의 산물(13 mg), HATU(26.6 mg, 0.070 mmol), 및 DIPEA(28 μ l, 0.162 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(30 mg, 37 μ mol, 82% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.10 min에서 m/z 669 (M+H)⁺.

[1656] 단계 2: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: 실시예 116 단계 4에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(30 mg, 37 μ mol, 82% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(10.6 mg, 0.019 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 1.83 min에서 m/z 569 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.16 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.15 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 회전 이성체), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H, 회전 이성체), 3.78 - 3.64 (m, 1H, 회전 이성체), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 6H), 2.05 - 1.60 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.42 - 1.11 (m, 8H).

[1657] 실시예 120: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드

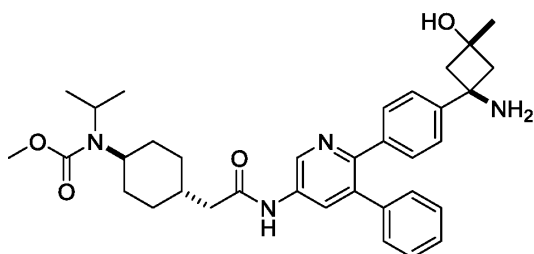


[1658]

[1659] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 49 단계 3으로부터의 산물(26 mg, 0.108 mmol), HATU(44.4 mg, 0.117 mmol), 및 DIPEA(47 μ l, 0.269 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(26.3 mg, 0.038 mmol, 97% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.13 min에서 m/z 669 (M+H)⁺.

[1660] 단계 2: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DCM(1 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(26.3 mg, 0.038 mmol, 97% 순도)의 용액을 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 SCX의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(3 $\times$ 5 ml)로 세척하고, 산물을 MeOH 중의 암모니아의 0.7 M 용액(3 $\times$ 5 ml)으로 용출시킨 후, 진공 중에 농축하여 백색 고체(20 mg)를 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(12 g 레디셉® Rf 역상 C-18 카트리지, 0.1% 암모늄 비카보네이트(aq) 중의 20-65% MeCN)에 의해 추가로 정제하여 황색 고체를 제공하였다. 상기 기재된 바와 같이 SCX를 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물(14.6 mg, 0.024 mmol, 94% 순도)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 2): 1.84 min에서 m/z 569 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.07 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H, 회전 이성체), 3.59 (s, 1H, 회전 이성체), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.01 - 1.66 (m, 6H), 1.59 (br s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.17 (m, 5H).

[1661] 실시예 121: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트

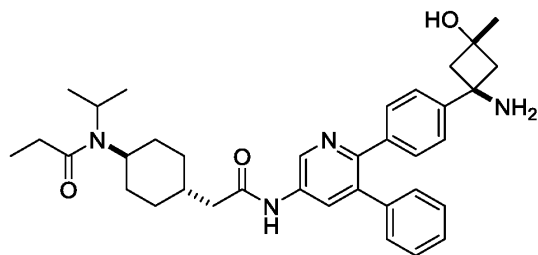


[1662]

[1663] 단계 1: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 101 단계 2로부터의 산물(27.7 mg, 0.103 mmol, 95% 순도), HATU(44.4 mg, 0.117 mmol), 및 DIPEA(47 μ l, 0.269 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(47.1 mg, 0.069 mmol)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.32 min에서 m/z 685 (M+H)⁺.

[1664] 단계 2: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트: 컬럼 크로마토그래피 후에 추가의 정제를 실행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 120 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(47.1 mg, 0.069 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(28.8 mg, 0.047 mmol, 96% 순도)을 황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.09 min에서 m/z 585 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (br s, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 1.99 - 1.81 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.31 - 1.16 (m, 8H).

[1665] 실시예 122: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-이소프로필프로피온아미드



[1666]

[1667]

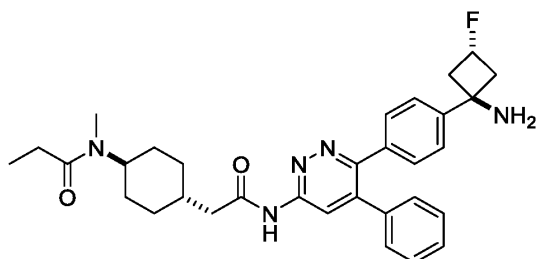
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-3-하이드록시-1-(4-(5-(2-(트랜스-4-(*N*-이소프로필프로피온아미도)사이클로헥실)아세트아미도)-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 중간체 1(40 mg, 0.090 mmol), 실시예 104 단계 2로부터의 산물(27.5 mg), HATU(44.4 mg, 0.117 mmol), 및 DIPEA(47 μ l, 0.269 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(44.7 mg, 0.062 mmol, 95% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 2.25 min에서 m/z 683 ($M+H$)⁺.

[1668]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-이소프로필프로피온아미드: 컬럼 크로마토그래피 후에 추가의 정제를 실행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 120 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(44.7 mg, 0.062 mmol, 95% 순도)의 반응으로부터 표제 화합물(25.7 mg, 0.041 mmol, 94% 순도)을 연황색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 3): 4.95 min에서 m/z 583 ($M+H$)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) (1:1 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 회전 이성체), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 4.21 - 4.03 (m, 1H, 회전 이성체), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H, 회전 이성체), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 6H), 2.00 - 1.69 (m, 5H), 1.76 - 1.51 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.33 - 1.17 (m, 5H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1669]

실시예 123: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



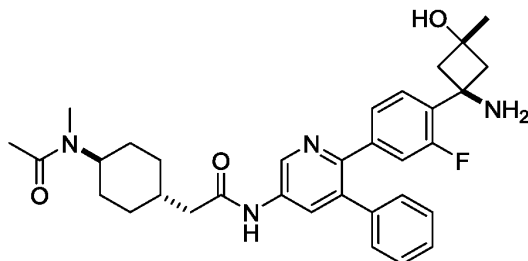
[1670]

[1671]

DMF(5 ml) 중의 실시예 82 단계 2로부터의 산물(50.2 mg, 0.221 mmol) 및 HATU(252 mg, 0.663 mmol)의 교반 중인 용액을 DIPEA(0.183 ml, 1.11 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 실시예 45 단계 1로부터의 산물(96 mg, 0.221 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)를 첨가하였다. EtOAc(5 ml)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(10 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 염수(10 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 황색 고체를 제공하였다. 이 재료를 DCM(5 ml)에 용해시키고, TFA(0.5 ml)로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 4 h 동안 교반하였다. NaHCO₃(aq) 용액(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(15.2 mg, 0.027 mmol, 98% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 m/z 544 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (6:5 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.25 (s, 1H, 부수적 피크), 11.24 (s, 1H, 주요 피크), 8.32 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.19 (m, 6H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (dp, J = 56.8, 6.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 1H, 주요 피크), 3.65 -

3.47 (m, 1H, 부수적 피크), 2.75 (s, 3H, 주요 피크), 2.64 (s, 3H, 부수적 피크), 2.55 - 2.48 (m, 1H, DMSO- d_6 에 의해 불분명함), 2.41 - 2.05 (m, 8H), 1.85 - 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.32 (m, 4H), 1.23 - 1.00 (m, 2H), 0.94 (q, J = 7.2 Hz, 3H).

[1672] 실시예 124: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



[1673]

[1674] 단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 디옥산(10 ml) 중의 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(300 mg, 1.56 mmol), 실시예 111 단계 9로부터의 산물(688 mg, 1.31 mmol, 80% 순도), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(180 mg, 0.155 mmol), 및 2 M Na_2CO_3 (aq)(1.94 ml, 3.89 mmol)의 현탁액을 N_2 로 5 min 동안 탈기시키고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 상에 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(538 mg, 1.13 mmol, 95% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.25 min에서 m/z 474 ($M+\text{Na}$) $^+$.

[1675] 단계 2: *tert*-부틸 (트랜스-1-(2-플루오로-4-(5-니트로-3-페닐피리딘-2-일)페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 디옥산(10 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(538 mg, 1.13 mmol, 95% 순도), 페닐보론산(0.172 g, 1.41 mmol), 2 M Na_2CO_3 (aq)(1.32 ml, 2.64 mmol), 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.136 g, 0.117 mmol)의 용액을 N_2 로 5 min 동안 탈기시키고, 생성된 혼합물을 90 °C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 실리카 상에 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(120 mg, 0.243 mmol)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 2.46 min에서 m/z 494 ($M+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 26.5, 9.6 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 2.79 - 2.19 (m, 4H), 1.46 - 1.09 (m, 12H).

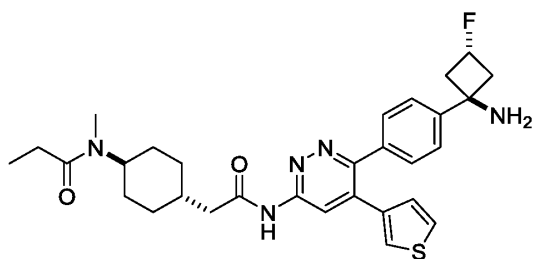
[1676] 단계 3: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(5-아미노-3-페닐피리딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 상기 단계 2로부터의 산물(120 mg, 0.243 mmol)을 IPA(10 ml) 및 물(5 ml)의 혼합물에 용해시키고, 철 분말(136 mg, 2.43 mmol) 및 NH_4Cl (s)(15.6 mg, 0.292 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물 환류 하에 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 MeOH(50 ml)로 세척하면서 셀라이트[®]를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하고, 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고, 물(50 ml) 및 염수(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하여 표제 화합물(103 mg, 0.220 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 464 ($M+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.08 (m, 4H), 6.98 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.74 - 2.44 (m, 4H), 1.55 - 1.18 (m, 12H).

[1677] 단계 4: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드: DMF(5 ml) 중의 실시예 1 단계 5로부터의 산물(27.6 mg, 0.129 mmol) 및 상기 단계 3으로부터의 산물(50 mg, 0.108 mmol, 99% 순도)의 용액을 DIPEA(37.7 μl , 0.216 mmol)에 이어서 HATU(49.2 mg, 0.129 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 3 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 포화 NaHCO_3 (aq)(10 ml)를 첨가하였다. EtOAc(5 ml)를 첨가하고 상을 분리

하였다. 수성 상을 EtOAc(10 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 염수(10 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 황색 고체를 DCM(5 ml)에 용해시키고, TFA(0.5 ml)로 처리하고, 용액을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. NaHCO₃(aq)(10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 상 분리 카트리지를 통해 유기 상을 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(11 mg, 0.019 mmol, 96% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.35 min에서 m/z 559 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (6:5 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 주요 피크), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 주요 피크), 8.18 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.43 - 4.28 (m, 1H, 주요 피크), 3.78 - 3.60 (m, 1H, 부수적 피크), 2.93 (s, 3H, 주요 피크), 2.85 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H, 부수적 피크), 2.64 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H, 부수적 피크), 2.10 (s, 3H, 주요 피크), 2.02 - 1.54 (m, 7H), 1.52 (s, 3H), 1.39 - 1.16 (m, 2H).

[1678]

실시예 125: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-에틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



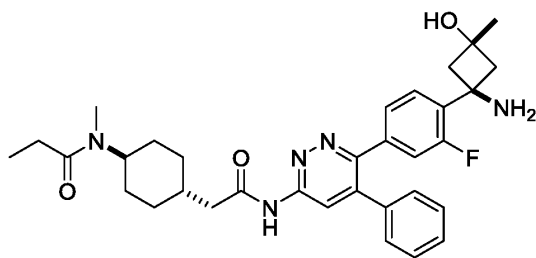
[1679]

[1680]

DMF(5 ml) 중의 실시예 75 단계 4로부터의 산물(50 mg, 0.113 mmol) 및 실시예 82 단계 2로부터의 산물(31 mg, 0.136 mmol)의 용액을 DIPEA(39.6 μl, 0.227 mmol)에 이어서 HATU(51.8 mg, 0.136 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 온도를 80 °C로 증가시키고, 혼합물을 추가로 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 포화 NaHCO₃(aq)(10 ml)를 첨가하였다. EtOAc(5 ml)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(10 ml)로 추출하고, 유기 상을 합하여 염수(10 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 황색 고체를 제공하고, 이를 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(20 ml)로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아(20 ml)로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(25.2 mg, 0.045 mmol, 99% 순도)을 미색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 550 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 11.34 (s, 1H, 부수적 피크), 11.33 (s, 1H, 주요 피크), 8.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.47 (dp, J = 56.8, 6.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H, 주요 피크), 3.77 - 3.62 (m, 1H, 부수적 피크), 2.88 (s, 3H, 주요 피크), 2.77 (s, 3H, 부수적 피크), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.31 (m, 6H), 2.02 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.49 (m, 4H), 1.40 - 1.13 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 부수적 피크), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 주요 피크).

[1681]

실시예 126: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드



[1682]

[1683]

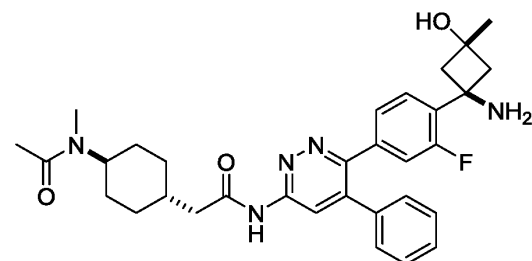
단계 1: *tert*-부틸 (트랜스-1-(4-(6-아미노-4-페닐피리다진-3-일)-2-플루오로페닐)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트: 2 M Na₂CO₃(aq)(883 μ l, 1.765 mmol)와 디옥산(5 ml)의 혼합물 중의 6-클로로-5-페닐피리다진-3-아민(189 mg, 0.918 mmol) 및 실시예 111 단계 9로부터의 산물(350 mg, 0.600 mmol, 85% 순도)의 용액을 함유하는 용기를 N₂로 5 min 동안 퍼징한 후, 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(82 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C에서 3 일 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 ml)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 유기 상을 물(20 ml) 및 염수(20 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 실리카(약 2 g) 상에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-10% (0.7 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물(88 mg, 0.170 mmol, 90% 순도)을 갈색 포말로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 465 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 7.01 - 6.80 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.44 - 1.08 (m, 12H).

[1684]

단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-메틸프로피온아미드: 실시예 125에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 상기 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.086 mmol), 실시예 82 단계 2로부터의 산물(23.5 mg, 0.103 mmol), HATU(39.3 mg, 0.103 mmol), 및 DIPEA(30 μ l, 0.172 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(15.5 mg, 0.026 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.38 min에서 m/z 574 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (3:2 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.56 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 4.48 - 4.31 (m, 1H, 주요 피크), 3.82 - 3.66 (m, 1H, 부수적 피크), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 3H), 2.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.55 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.48 - 1.21 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 부수적 피크), 1.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 주요 피크).

[1685]

실시예 127: *N*-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드



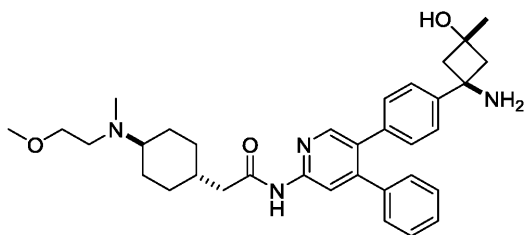
[1686]

[1687]

실시예 125에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(5 ml) 중의 실시예 126 단계 1로부터의 산물(40 mg, 0.086 mmol), 실시예 1 단계 5로부터의 산물(22 mg, 0.103 mmol), HATU(39.3 mg, 0.103 mmol), 및 DIPEA(30 μ l, 0.172 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(15.5 mg, 0.026 mmol, 97% 순도)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 1): 1.29 min에서 m/z 560 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) (7:5 비의 2개의 회전 이성체) δ 8.53 (s, 1H, 부수적 피크), 8.53 (s, 1H, 주요 피크), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 1H, 주요 피크), 3.78 - 3.65 (m, 1H, 부수적 피크), 2.93 (s, 3H, 주요 피크).

크), 2.82 (s, 3H, 부수적 피크), 2.70 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.56 - 2.39 (m, 4H), 2.15 (s, 3H, 부수적 피크), 2.10 (s, 3H, 주요 피크), 2.06 - 1.58 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.38 - 1.19 (m, 2H).

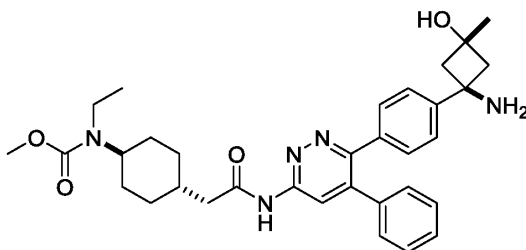
[1688] 실시예 128: *N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)사이클로헥실)아세트아미드



[1689]

[1690] MeCN(10 ml) 중의 실시예 109 단계 2로부터의 산물(50 mg), NaI(s)(12.5 mg, 0.084 mmol), 및 K_2CO_3 (23.1 mg, 0.167 mmol)의 현탁액을 1-브로모-2-메톡시에탄(8.64 μ l, 0.092 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 부가적인 1-브로모-2-메톡시에탄(8.64 μ l, 0.092 mmol)을 첨가하고 6 h 동안 가열을 계속한 후에 혼합물을 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 물(20 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(2 $\times$ 10 ml)로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/이소헥산에 이어서 0-20% (0.7 M NH_3 /MeOH)/DCM)에 의해 정제하여 무색 고체를 제공하였다. 이 재료를 DCM(5 ml)에 용해시키고 TFA(0.5 ml)로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중의 SCX의 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 컬럼을 MeOH로 세척한 후에 산물을 MeOH 중의 0.7 M 암모니아로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 진공 중에 농축하여 표제 화합물(11 mg, 0.020 mmol, 99% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 1): 0.97 min에서 m/z 557 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, 3H), 7.29 - 7.14 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 - 2.97 (m, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.06 - 1.62 (m, 5H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.19 - 0.96 (m, 2H).

[1691] 실시예 129: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트



[1692]

[1693] 단계 1: 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트: 워크-업 후에 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 없이 미정제 산물을 후속 반응에 사용한 점을 제외하고는, 실시예 102 단계 1에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DMF(2 ml) 중의 실시예 57 단계 1로부터의 산물(25 mg, 0.053 mmol, 95% 순도), 실시예 116 단계 2로부터의 산물(15 mg, 58.9 mmol, 95% 순도), HATU(27.7 mg, 0.168 mmol), 및 DIPEA(29 μ l, 0.168 mmol)의 반응으로부터 표제 화합물(37.6 mg)을 갈색 오일로서 단리하였다.

[1694] 단계 2: *N*-(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-*N*-이소프로필프로피온아미드: 컬럼 크로마토그래피 후에 추가의 정제를 실행하지 않은 점을 제외하고는, 실시예 120 단계 2에서와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, DCM(1 ml) 중의 TFA(200 μ l, 2.60 mmol)와 상기 단계 1로부터의 산물(37.6 mg)의 반응으로부터 표제 화합물(7.3 mg, 0.013 mmol, 98% 순도)을 무색 고체로서 단리하였다. LCMS(방법 2): 2.01 min에서 m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺). 1H NMR (400

MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.69 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 2.00 - 1.59 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1695]

필요한 경우에 적절한 시재료 및 중간체를 치환하여, 상기 기재된 실시예와 유사한 방법에 의해 하기 실시예를 제조하였다:

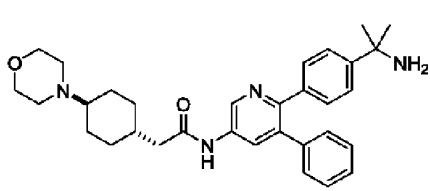
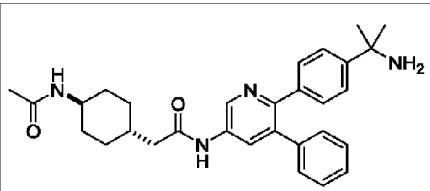
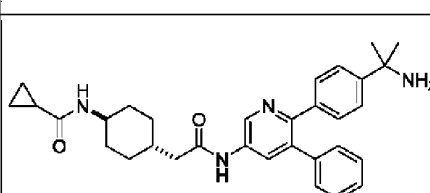
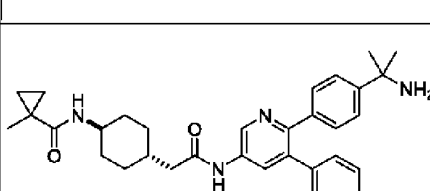
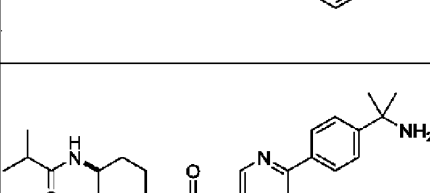
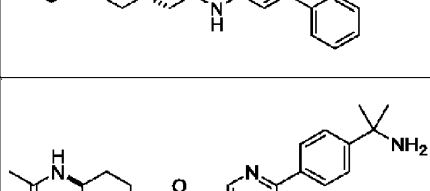
실시예	구조	명칭 / 방법 / 분석 데이터
A1		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시예 34와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 527 ($M+H$) ⁺ , 525 ($M-H$) ⁻ .
A2		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드 실시예 38과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.06 min에서 m/z 561 ($M+H$) ⁺ , 559 ($M-H$) ⁻ .
A3		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시예 42와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.43 min에서 m/z 561 ($M+H$) ⁺ , 559 ($M-H$) ⁻ .
A4		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트 실시예 44와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.61 min에서 m/z 563 ($M+H$) ⁺ , 561 ($M-H$) ⁻ .
A5		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드 실시예 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.20 min에서 m/z 563 ($M+H$) ⁺ , 546 ($M+H-NH_2$) ⁺ .
A6		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드 실시예 21과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 595 ($M+H$) ⁺ .

[1696]

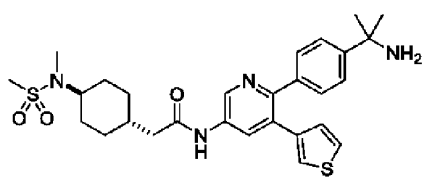
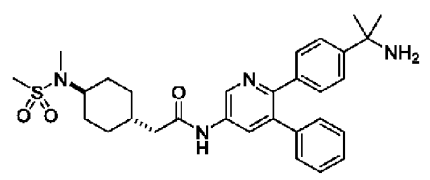
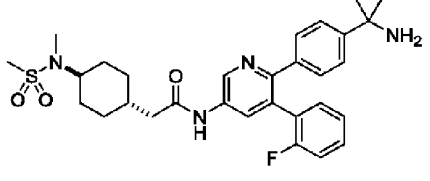
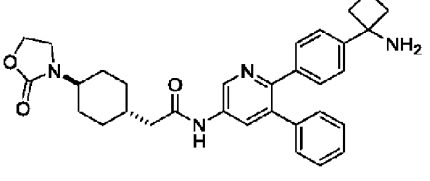
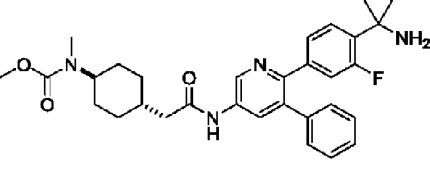
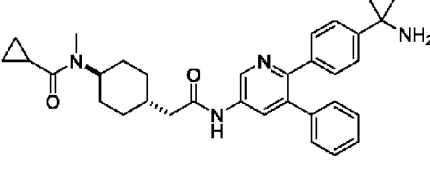
A7		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로- <i>N</i> -메틸아세트아미드 실시에 4와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 259 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 518 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 535 ($M+H$) ⁺ .
A8		2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)- <i>N</i> -(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.22 min에서 m/z 227 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 236 ($M+2H$) ²⁺ , 454 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 471 ($M+H$) ⁺ .
A9		2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)- <i>N</i> -(6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.23 min에서 m/z 227 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 236 ($M+2H$) ²⁺ , 454 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 471 ($M+H$) ⁺ .
A10		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드 실시에 20과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.61 min에서 m/z 275 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 284 ($M+2H$) ²⁺ , 550 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 567 ($M+H$) ⁺ .
A11		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-((R)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드 실시에 20과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.11 min에서 m/z 275 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 284 ($M+2H$) ²⁺ , 550 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 567 ($M+H$) ⁺ .

[1697]

A12		2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-<i>N</i>-(6-(4-((S)-1-아미노-2,2-디플루오로에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.80 min에서 m/z 254 ($M+2H$)²⁺, 507 ($M+H$)⁺.
A13		<i>N</i>-(6-(4-((S)-1-아미노에틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i>-메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 17과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.80 min에서 m/z 521 ($M+H$)⁺.
A14		<i>N</i>-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 28과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.97 min에서 m/z 263 ($M+2H-NH_3$)²⁺, 272 ($M+2H$)²⁺, 543 ($M+H$)⁺.
A15		<i>N</i>-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노사이클로헥실)아세트아미드 실시에 38과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.64 min에서 m/z 555 ($M+H$)⁺.
A16		<i>N</i>-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i>-메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 17과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 565 ($M+H$)⁺, 563 ($M-H$)⁻.
A17		<i>N</i>-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-4-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 23과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.20 min에서 m/z 521 ($M+H$)⁺, 519 ($M-H$)⁻.

A18		<i>N</i> -(6-(4-(2-(tert-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-모폴리노 사이클로헥실)아세트아미드 실시에 38과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 0.976 min에서 m/z 513.4 ($M+H$) ⁺ , 511 ($M-H$) ⁻ .
A19		2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)- <i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아세트아미드 실시에 18과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.25 min에서 m/z 485 ($M+H$) ⁺ , 483 ($M-H$) ⁻ .
A20		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드 실시에 26과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 511 ($M+H$) ⁺ .
A21		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-1-메틸사이클로프로판-1-카복사미드 실시에 27과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.48 min에서 m/z 525 ($M+H$) ⁺ .
A22		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)이소부티르아미드 실시에 4와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.85 min에서 m/z 513 ($M+H$) ⁺ .
A23		2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)- <i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아세트아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2) 1.61 min에서 m/z 491 ($M+H$) ⁺ .

[1699]

A24		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 17과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.88 min에서 m/z 541 ($M+H$) ⁺ .
A25		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 17과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.91 min에서 m/z 535 ($M+H$) ⁺ .
A26		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 17과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.90 min에서 m/z 553 ($M+H$) ⁺ .
A27		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 45와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.95 min에서 m/z 525 ($M+H$) ⁺ .
A28		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 44와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 m/z 533 ($M+H$) ⁺ .
A29		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로프로판카복사미드 실시에 47과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.46 min에서 m/z 525 ($M+H$) ⁺ , 523 ($M-H$) ⁻ .

[1700]

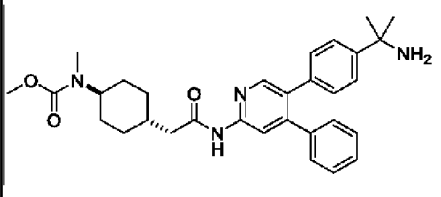
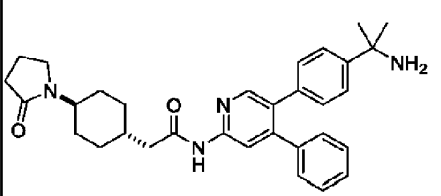
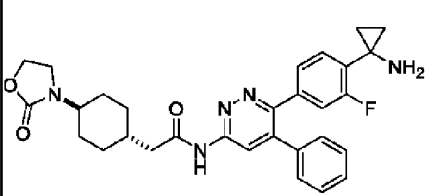
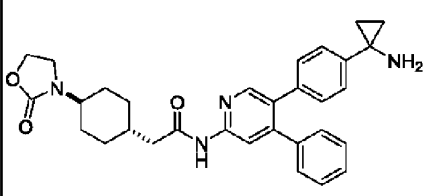
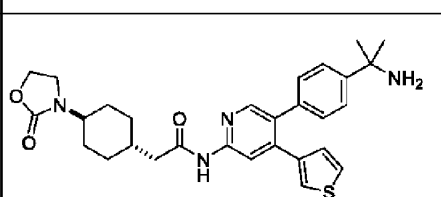
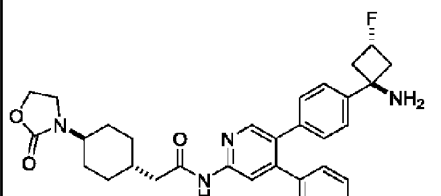
A30		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> ,3,3-트리메틸부탄아미드 실시에 47과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 m/z 269 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 278 ($M+2H$) ²⁺ , 538 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 555 ($M+H$) ⁺ .
A31		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> ,1-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드 실시에 47과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 261 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 270 ($M+2H$) ²⁺ , 522 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 539 ($M+H$) ⁺ .
A32		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-사이클로프로필- <i>N</i> -메틸아세트아미드 실시에 47과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 261 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 270 ($M+2H$) ²⁺ , 522 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 539 ($M+H$) ⁺ .
A33		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸부티르아미드 실시에 20과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.10 min에서 m/z 263 ($M+2H$) ²⁺ , 525 ($M+H$) ⁺ .
A34		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.49 min에서 m/z 527 ($M+H$) ⁺ , 525 ($M-H$) ⁻ .

[1701]

[illegible]

A41		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)부티르아미드 실시에 20과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.46 min에서 m/z 256 ($M+2H$) ²⁺ , 247.5 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ .
A42		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.43 min에서 m/z 519 ($M+H$) ⁺ , 517 ($M-H$) ⁻ .
A43		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드 실시에 2와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.59 min에서 m/z 525 ($M+H$) ⁺ .
A44		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -이소프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 49와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.01 min에서 m/z 527 ($M+H$) ⁺ .
A45		메틸 (트랜스-4-(1-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 54와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.14 min에서 m/z 529 ($M+H$) ⁺ .
A46		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 55와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.31 min에서 m/z 541 ($M+H$) ⁺ .
A47		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 55와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 525 ($M+H$) ⁺ .

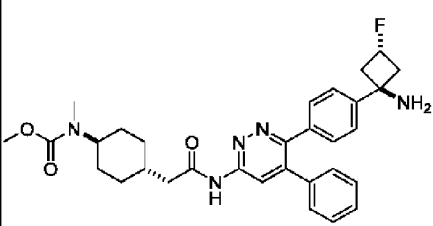
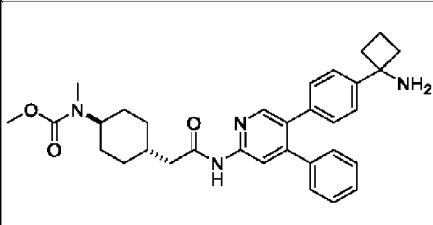
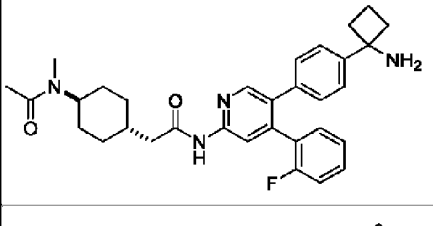
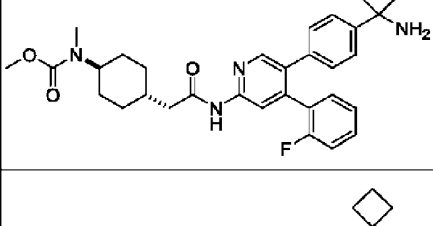
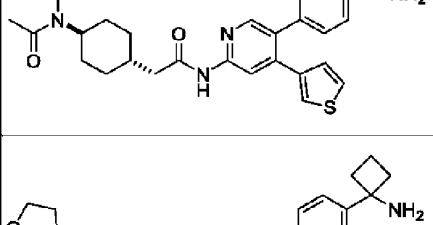
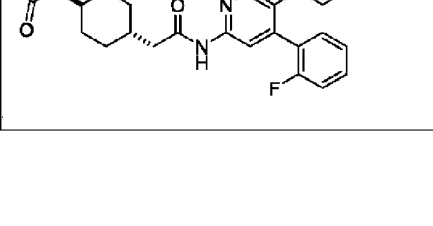
[1703]

A48		메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.62 min에서 m/z 515 (MH) ⁺ .
A49		N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.98 min에서 m/z 511 (MH) ⁺ .
A50		N-(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 530 (MH) ⁺ , 528 (M-H) ⁻ .
A51		N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 511 (MH) ⁺ .
A52		N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 64와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 1.89 min에서 m/z 519 (MH) ⁺ (ES ⁺).
A53		N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.44 min에서 m/z 543 (MH) ⁺ .

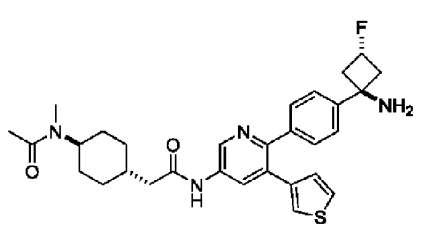
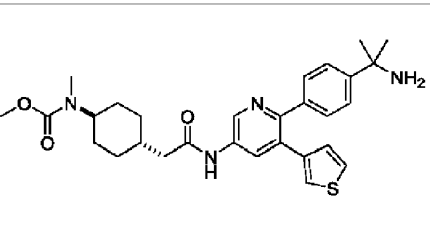
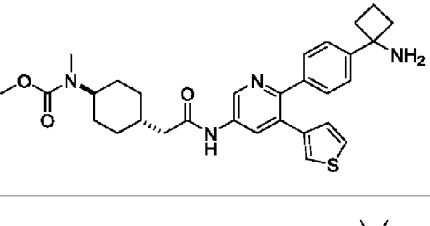
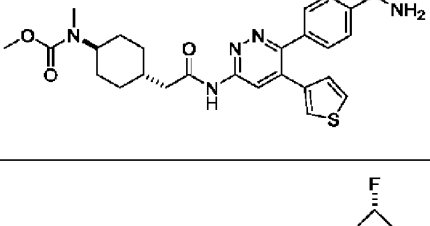
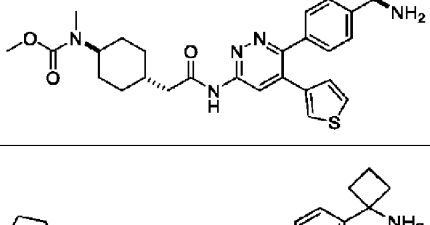
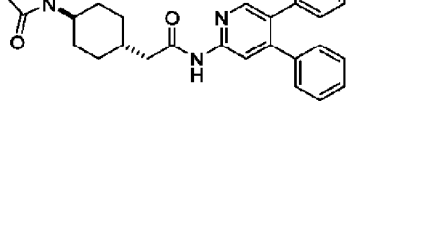
[1704]

A54		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 516 ($M+H$) ⁺ , 514 ($M-H$) ⁻ .
A55		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 66과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.58 min에서 m/z 528 ($M+H$) ⁺ , 526 ($M-H$) ⁻ .
A56		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 512 ($M+H$) ⁺ , 510 ($M-H$) ⁻ .
A57		<i>N</i> -(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.31 min에서 m/z 555 ($M+H$) ⁺ .
A58		<i>N</i> -(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 66과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.31 min에서 m/z 541 ($M+H$) ⁺ .
A59		<i>N</i> -(5-(4-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법): 1.51 min에서 m/z 529 ($M+H$) ⁺ .

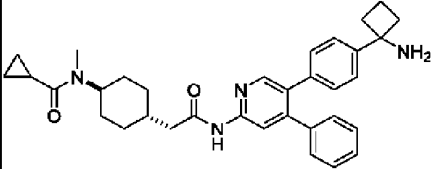
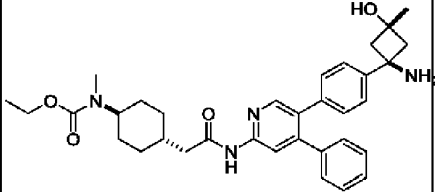
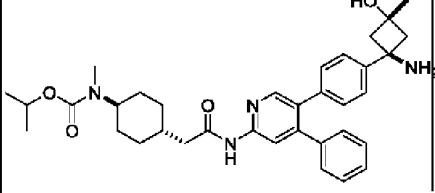
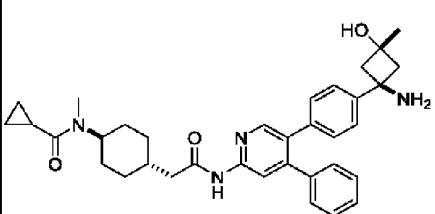
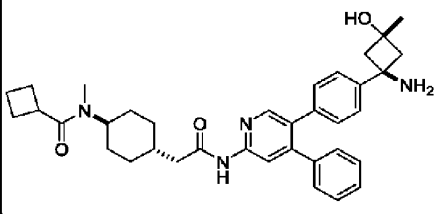
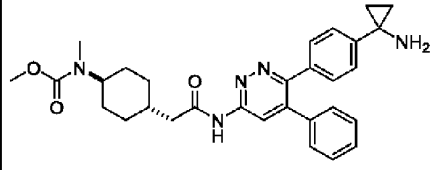
[1705]

A60		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.60 min에서 m/z 546 (M+H) ⁺ , 544 (M-H) ⁻ .
A61		에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 2.36 min에서 m/z 527 (M+H) ⁺ .
A62		N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.41 min에서 m/z 529 (M+H) ⁺ .
A63		에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(에틸)카바메이트 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.59 min에서 m/z 545 (M+H) ⁺ .
A64		N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.39 min에서 m/z 517 (M+H) ⁺ .
A65		N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 63과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.42 min에서 m/z 543 (M+H) ⁺ .

[1706]

A66		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 70과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 2.01 min에서 m/z 551 $(M+H)^+$.
A67		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 70과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.96 min에서 m/z 521 $(M+H)^+$.
A68		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 70과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.08 min에서 m/z 533 $(M+H)^+$.
A69		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 522 $(M+H)^+$, 520 $(M-H)^-$.
A70		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 552 $(M+H)^+$, 550 $(M-H)^-$.
A71		<i>N</i> -(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.09 min에서 m/z 523 $(M+H)^+$.

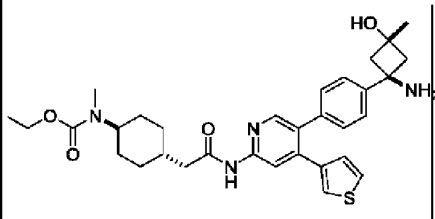
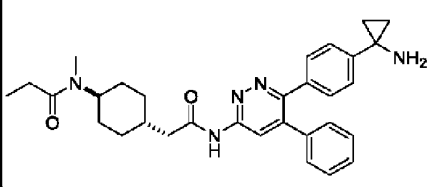
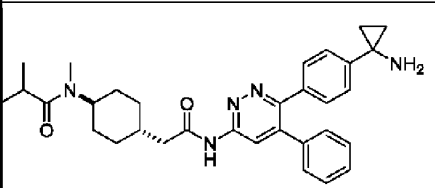
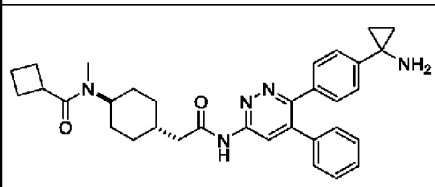
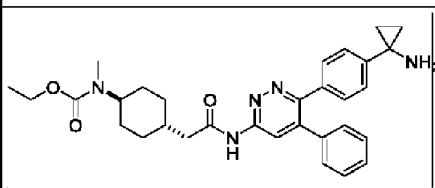
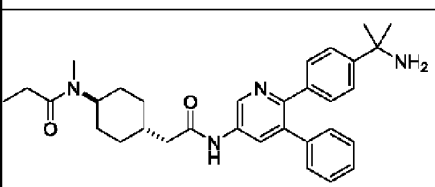
[1707]

A72		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로프로판카복사미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.25 min에서 m/z 537 (M+H) ⁺ .
A73		에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 85와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 571 (M+H) ⁺ .
A74		이소프로필 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 85와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.65 min에서 m/z 585 (M+H) ⁺ .
A75		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로프로판카복사미드 실시에 85와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 567 (M+H) ⁺ .
A76		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로부탄카복사미드 실시에 85와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 581 (M+H) ⁺ .
A77		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.57 min에서 m/z 514 (M+H) ⁺ .

[1708]

A84		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸프로피온아미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.46 min에서 m/z 514 ($M+H$) ⁺ , 512 ($M-H$) ⁻ .
A85		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸이소부티르아미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.54 min에서 m/z 528 ($M+H$) ⁺ , 526 ($M-H$) ⁻ .
A86		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로프로판카복사미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.50 min에서 m/z 526 ($M+H$) ⁺ , 524 ($M-H$) ⁻ .
A87		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸사이클로부탄카복사미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.59 min에서 m/z 540 ($M+H$) ⁺ , 538 ($M-H$) ⁻ .
A88		메틸 ((1r,4r)-4-(2-((5'-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 86과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 514 ($M+H$) ⁺ , 512 ($M-H$) ⁻ .
A89		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸프로피온아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.47 min에서 m/z 529 ($M+H$) ⁺ .

[1710]

A90		에틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 85와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.51 min에서 m/z 577 (M+H) ⁺ , 575 (M-H) ⁻ .
A91		N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.49 min에서 m/z 512 (M+H) ⁺ .
A92		N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티르아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.54 min에서 m/z 526 (M+H) ⁺ .
A93		N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.59 min에서 m/z 538 (M+H) ⁺ .
A94		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.64 min에서 m/z 528 (M+H) ⁺ .
A95		N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸프로피온아미드 실시에 5와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.43 min에서 m/z 513 (M+H) ⁺ .

[1711]

A96		<i>N</i> -(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 80과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.34 min에서 m/z 506 ($M+H$) ⁺ , 504 ($M-H$) ⁻ .
A97		<i>N</i> -(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(<i>N</i> -메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 80과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.40 min에서 m/z 518 ($M+H$) ⁺ , 516 ($M-H$) ⁻ .
A98		<i>N</i> -(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드 실시에 80과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.38 min에서 m/z 568 ($M+H$) ⁺ , 566 ($M-H$) ⁻ .
A99		에틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 56과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.62 min에서 m/z 529 ($M+H$) ⁺ .
A100		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 91과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.54 min에서 m/z 538 ($M+H$) ⁺ , 536 ($M-H$) ⁻ .
A101		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-(티오펜-3-일)피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸프로피온아미드 실시에 91과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.45 min에서 m/z 536 ($M+H$) ⁺ , 534 ($M-H$) ⁻ .

[1712]

A102		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸프로피온아미드 실시에 65와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.56 min에서 m/z 543 $(M+H)^+$.
A103		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -메틸프로피온아미드 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.47 min에서 m/z 530 $(M+H)^+$, 528 $(M-H)^-$.
A104		메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.55 min에서 m/z 532 $(M+H)^+$, 530 $(M-H)^-$.
A105		메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(이소프로필)카바메이트 실시에 49와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.26 min에서 m/z 585 $(M+H)^+$.
A106		메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)-3-플루오로페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)카바메이트 실시에 30과 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 1): 1.49 min에서 m/z 517 $(M+H)^+$.
A107		<i>N</i> -(트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)- <i>N</i> -이소프로필프로피온아미드 실시에 102와 유사한 방법에 의해 제조. LCMS(방법 2): 2.11 min에서 m/z 583 $(M+H)^+$.

[1713]

[1714]

상기 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 하기 실시예 화합물을 제조할 수 있다:

[1715]

B1 N-(6-(4-(2-아미노부탄-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

[1716]

B2 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노부탄-2-일)-3-플루오로페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

[1717]

B3 N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-메톡시페닐)-5-페닐피리딘-3-일)-2-(트랜스-4-(*N*-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;

[1718]

B4 메틸 (트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)-3-메톡시페닐)-5-페닐피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;

[1719]

B5 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-*N*-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아세트아미드;

- [1720] B6 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸이소부티라미드;
- [1721] B7 N-(5-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1722] B8 N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1723] B9 N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1724] B10 N-(5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1725] B11 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(5-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아세트아미드;
- [1726] B12 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아세트아미드;
- [1727] B13 N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸메틸설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1728] B14 N-(5-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드;
- [1729] B15 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1730] B16 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [1731] B17 N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피페리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1732] B18 N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1733] B19 N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(N-메틸아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1734] B20 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아세트아미드;
- [1735] B21 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1736] B22 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [1737] B23 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [1738] B24 N-(5-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설포나미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1739] B25 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아세트아미드;
- [1740] B26 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이

클로헥실)피발아미드;

- [1741] B27 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1742] B28 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1743] B29 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)이소부티르아미드;
- [1744] B30 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로부탄카복사미드;
- [1745] B31 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;
- [1746] B32 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N,3,3-트리메틸부탄아미드;
- [1747] B33 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-사이클로프로필-N-메틸아세트아미드;
- [1748] B34 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [1749] B35 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [1750] B36 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)아세트아미드;
- [1751] B37 N-(트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-N-메틸사이클로프로판카복사미드;
- [1752] B38 N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1753] B39 N-(5-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1754] B40 N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1755] B41 메틸 (트랜스-4-(2-((5-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)(메틸)카바메이트;
- [1756] B42 N-(5-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1757] B43 트랜스-4-(2-((5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;
- [1758] B44 트랜스-4-(2-((5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;
- [1759] B45 N-(5-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1760] B46 N-(5-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-4-페닐피리딘-2-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1761] B47 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페

닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드;

- [1762] B48 N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1763] B49 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드;
- [1764] B50 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드;
- [1765] B51 N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드;
- [1766] B52 N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1767] B53 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노-3,3-디플루오로사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드
- [1768] B54 N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1769] B55 N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(2-사이클로프로필아세트아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1770] B56 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드;
- [1771] B57 N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1772] B58 N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드
- [1773] B59
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [1774] B60 N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [1775] B61 N-(6-(4-(3-아미노옥세탄-3-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(사이클로프로판설폰아미도)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1776] B62 2-(트랜스-4-아세트아미도사이클로헥실)-N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아세트아미드;
- [1777] B63
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드;
- [1778] B64
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)이소부티르아미드;
- [1779] B65
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로-N-메틸아세트아미드;
- [1780] B66
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-

N,3,3-트리메틸부탄아미드;

- [1781] B67
N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2-사이클로프로필-N-메틸아세트아미드;
- [1782] B68 N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)-2,2-디플루오로아세트아미드;
- [1783] B69 N-(트랜스-4-(2-((6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)사이클로헥실)피발아미드;
- [1784] B70 트랜스-4-(2-((6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;
- [1785] B71
트랜스-4-(2-((6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드;
- [1786] B72 N-(6-(4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드;
- [1787] B73 N-(6-(4-(트랜스-1-아미노-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)페닐)-5-페닐피리다진-3-일)-2-(트랜스-4-(모폴린-4-카보닐)사이클로헥실)아세트아미드.
- [1788] **생물학적 연구**
- [1789] 하기 어세이를 사용하여 본 발명에 따른 화합물의 상업적 유용성을 설명할 수 있다.
- [1790] 선택된 생물학적 어세이에서 1회 이상 실시예를 시험하였다. 1회 초과로 시험한 경우, 데이터는 기하 평균 값으로 보고된다.
- [1791] 실시예는 1회 이상 합성하였다. 1회 초과로 합성한 경우, 생물학적 어세이로부터의 데이터는 하나 이상의 합성 회분의 시험으로부터 얻어진 데이터 세트를 사용하여 계산한 기하 평균 값을 나타낸다.
- [1792] 생물학적 어세이 1: Akt 활성화 어세이
- [1793] 하기 내용은 Akt 활성화 어세이를 기재하며, 여기에서는 PDK1을 사용하여 비활성 Akt 효소를 인산화하고, 이어서 이는 GSK3 α -유래의 울트라 유라이트(Ultra Ulight)TM-표지된 크로스티드(crosstide) 기질을 인산화한다. 포스포펩티드에 특이적인 유로폼-표지된 항체의 첨가는, 인접하여 충분히 가까운 경우에 유로폼 공여자로부터 울트라 유라이트TM 수용자로서의 에너지 전달을 가능하게 한다.
- [1794] 재료 및 용액:
- [1795] 달리 명시되지 않는 한, 모든 시약은 시그마-알드리치로부터 입수하였다.
- [1796] 전체 길이의 디태깅된(detagged) 비활성 Akt1, Akt2, 및 Akt3 단백질은 시그널렙(SignalChem) 및 프로테로스(Proteros)로부터 입수하였다. 전체 길이의 활성 His6-태깅된 PDK1은 머크 밀리포어(Merck Millipore)(14-452)로부터 입수하였다.
- [1797] 랜스(LANCE)[®]울트라 유라이트TM-크로스티드(퍼킨 엘머, TRF0106-M)
- [1798] 랜스[®]울트라(Ultra) 유로폼-항-포스포-크로스티드(GSK-3 α Ser21)(퍼킨 엘머, TRF0202-M)
- [1799] 랜스[®] 검출 완충제, 10X(퍼킨 엘머, CR97-100)
- [1800] PtdIns(3,4,5)P₃(P4240)
- [1801] 1:1 DOPS/DOPC 지질 블렌드(아반티 폴라 리피즈(Avanti polar lipids), 790595)
- [1802] 밀리Q 물에 의해 10 mM로 조정된 ATP(A7699)

- [1803] HEPES 완충제 pH 7.0-7.6(H0887)
- [1804] 0.5 M EGTA 용액(바이오쿼트(Bioquote) 40520008-1)
- [1805] 1 M $MgCl_2$ 용액(M1028)
- [1806] 밀리Q 물에 의해 0.1 M로 조정된 DTT(43815)
- [1807] 트윈(Tween)-20(P1379)
- [1808] 0.5 M EDTA(E7889)
- [1809] 1X 어세이 완충제(AB): 50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% 트윈. 사용 직전에 DTT를 2 mM의 농도로 첨가하였다.
- [1810] 지질 베시클을 제조하기 위해, 1 mg/ml PtdIns(3,4,5) P_3 용액(10 mM HEPES 7.5 중의)을 16.7 mg/ml DOPS/DOPC 혼합물(10 mM HEPES pH 7.5 중의)에 1:8.3의 비로 첨가하였다. 밀리Q 물을 용액에 첨가하여 400 μ M DOPS, 400 μ M DOPC, 및 40 μ M PtdIns(3,4,5) P_3 의 농도를 생성시켰다. 혼합물에 5X 동결/해동 주기를 적용하고 분취액을 -20 °C에 보관하였다.
- [1811] 어세이 절차:
- [1812] 1X AB 중의 5 μ l 효소를 2.5 μ l 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 반응을 시작하기 위해, 1X AB 중의 PDK1, 지질 제제, 크로스티드, 및 ATP로 구성된 2.5 μ l 반응 혼합물을 첨가하였다. 최종 어세이 농도는 하기와 같았다: 1% DMSO, 5 nM 시그널캠 Akt1/15 nM 시그널캠 Akt2/3 nM 시그널캠 Akt3/5 nM 프로테로스 Akt1/5 nM 프로테로스 Akt2/5 nM 프로테로스 Akt3, 5nM PDK1, 5.5 μ M DOPS, 5.5 μ M DOPC, 0.55 μ M PtdIns(3,4,5) P_3 , 100 μ M ATP, 100 nM 램스®울트라 유라이트™-크로스티드. 30 min 후에, 1X 검출 완충제 중의 5 μ l 40 μ M EDTA를 사용하여 5 min 동안 반응을 중지시켰다. 검출을 위해, 1X 검출 완충제 중의 5 μ l 8 nM 램스®울트라 유로폼-항-포스포-크로스티드 항체를 각각의 웰에 첨가하고 1 h 동안 인큐베이션하였다. 인비전(EnVision)® 멀티라벨 플레이트 리더(Multilabel Plate Reader), 320 nm에서의 여기, 및 665 nm 및 615 nm에서의 방출로 플레이트를 판독하였다. 4-파라미터 방정식을 사용하여 화합물 IC_{50} 을 결정하였다.
- [1813] 생물학적 어세이 2: 포스포-Akt(p-Akt) 세포 슈어파이어 어세이
- [1814] 하기 내용은 WM115 세포(Akt2/3) 및 LNCaP 세포(Akt1)에서 세포 p-Akt1, p-Akt2, 및 p-Akt3 수준을 검출하기 위한 슈어파이어 어세이를 기재한다. Akt2 및 Akt3의 경우, 스트랩타비딘-코팅된 공여자 비드가 비오틴화 항-마우스 항체를 포획하며, 이는 결국 각각의 동형에 특이적인 마우스 총 Akt 항체를 인식한다. 단백질 A-접합 수용자 비드는 인단백질을 인식하는 항체를 포획한다. 마찬가지로 Akt1 키트에서는, 공여자 및 수용자 비드를 사용하여 Akt1을 특이적으로 인식하는 항체와 더불어 인단백질을 인식하는 항체로 구성되는 각각의 항체 쌍을 포획한다. 각각의 경우, 비드의 가까운 인접은 공여자로부터 수용자로의 에너지 전달을 가능하게 한다.
- [1815] 재료 및 용액:
- [1816] 달리 명시되지 않는 한, 모든 시약은 시그마-알드리치로부터 입수하였다.
- [1817] 퍼킨 엘머(TGRA2S10K)로부터의 알파스크린(AlphaScreen)® 슈어파이어™ 포스포-Akt 1(Phospho-Akt 1)(pThr308) 키트
- [1818] 항-(pThr308)Akt 항체 및 비오틴화 항-마우스 포획 항체를 함유하는 Akt2/3에 대한 TGR/퍼킨 엘머로부터의 맞춤형 키트(Custom kit).
- [1819] 총 Akt2 항체(NEB UK, 5239)
- [1820] 총 Akt3 항체(R&D 시스템즈(R&D Systems) MAB1463)
- [1821] 단백질 A 일반 IgG 검출 키트(퍼킨 엘머, 6760617C)
- [1822] 인슐린 용액(I9278)
- [1823] 2 mM L-글루타민(G7513), 1% 비-필수 아미노산(M7145), 1% 소듐 피루베이트(S8636), 및 10% FBS(F0804)로 보충

된 MEM 배양 배지(M2279) 중에 배양된 WM115 세포(ECACC, 91061232)

[1824] 2 mM L-글루타민, 1% 소듐 피루베이트, 및 10% FBS로 보충된 RPMI-1640 배양 배지(피셔(Fisher), 10665193) 중에 배양된 LNCaP 세포(ECACC, 89110211)

[1825] 달리 명시되지 않는 한, 하기 언급된 모든 완충제는 상기 키트와 함께 포함된다.

[1826] 어세이 절차:

[1827] 세포 처리: 1×10^5 WM115 세포 또는 5×10^4 LNCaP 세포를 96 웰 폴리-D-리신 코팅된 조직 배양 플레이트의 각각의 웰에 과중하고 37 °C + 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다. 세포로부터 배지를 제거하고, 상기 기재된 전체 배양 배지로 구성되나 10% FBS 대신에 0.1% FBS를 가진 어세이 완충제로 대체하였다. 37 °C + 5% CO₂에서 10 min 동안 5 µl 인슐린으로 100 nM의 최종 농도에서 WM115 세포만 자극하였다. 5 µl의 시험 화합물과 함께 0.3%의 최종 DMSO 농도에서 15 min 동안 37 °C + 5% CO₂에서 세포를 인큐베이션하였다. 키트 설명서에 따라 세포 용해를 실행하였다.

[1828] 어세이 포맷(부드러운 조명 중에 수행함): 4 µl 세포 용해물 및 5 µl 반응 완충제를 실온에서 2 h 동안 어두운 곳에서 함께 인큐베이션하였다. 반응 완충제를 1/5 희석의 활성화 완충제, 1/50 희석의 수용자 비드로 보충하고, 맞춤형 키트의 경우, Akt2에 대해 1/20,000 및 Akt3에 대해 1/2,000의 희석으로 항체를 첨가하였다.

[1829] 1/20 희석의 공여자 비드로 보충된 2 µl 희석 완충제를 각각의 웰에 첨가하고 추가로 2 h 동안 인큐베이션하였다. 알파스크린 설정을 사용하여 인비전® 멀티라벨 플레이트 리더로 플레이트를 판독하였다. 4-파라미터 방정식을 사용하여 화합물 IC₅₀을 결정하였다.

[1830] 표 1은 상기 활성화 및 세포 슈어파이어 어세이에서 Akt1, Akt2, 및 Akt3에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 저해 활성을 나타낸다.

표 1

실시예	생물학적 이세이 1 IC ₅₀ (nM)			생물학적 이세이 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
1	780	110	15	2700	1800	30
2	980	94	20	8700	4400	150
3	>30000	>30000	72	>26000	10000	170
4	>30000	7300	73	>30000	7400	190
5	3900	800	110	14000	3000	61
6	>30000	>24000	720	>30000	>21000	340
7	>30000	9200	350	>30000	10000	300
8	12000	710	51			
9	>30000	2500	150	>30000	3500	110
10	6200	260	30	6700	970	39
11	>30000	>20000	630			
12	17000	1000	84	16000	2300	220
13	13000	480	220			
14	>30000	1300	600			
15	7700	580	180	>22000	1100	21
16	7800	380	24	11000	710	45
17	>26000	1200	48	7100	1900	140
18	>30000	6900	1300	>30000	14000	1100
19	>30000	>26000	6400			
20	>30000	>15000	6800			
21	>55000	1100	210			
22	>30000	2600	210			
23	>30000	11000	430			
24	>30000	10000	300	>18000	6700	170
25	8300	270	170			
26	>30000	12000	1600	>16000	9000	380
27	>30000	12000	680	>30000	10000	380
28	>30000	7000	440	>30000	13000	260
29	>33000	2200	53	>13000	8400	170
30	>30000	12000	470	>30000	6800	72
31	>30000	>15000	1700	>30000	>30000	440
32	2000	470	34	6900	1400	36
33	13000	510	92	9800	2500	100
34	>29000	6500	380	>15000	5200	150
35	>30000	25000	17000	>30000	17000	1500
36	>30000	>30000	100	>30000	3800	230
37	>30000	590	56			
38	9000	1900	560	7000	3000	92
39	19000	3100	2300	>14000	4200	180
40	9800	440	360	15000	2900	220
41	14000	240	170	>30000	1500	130
42	>30000	4500	960	>30000	7900	210
43	>30000	>30000	1100	>30000	>30000	1700
44	1200	110	22	1100	350	6
45	>17000	380	67	>30000	>3600	38
46	11000	440	100	13000	2600	46
47	>30000	6100	75	>30000	5300	240
48	17000	910	240	>27000	2700	110
49	6900	530	280	17000	2900	140
50	5800	670	370	>30000	6800	580
51	8900	1500	190	>30000	9100	670
52	6100	520	92	>10000	5000	180
53	>30000	>30000	4100	>30000	18000	680

[1831]

54	19000	970	280	>21000	6400	240
55	>30000	3300	1600	>30000	3800	160
56	>30000	10000	100	>30000	>30000	330
57	1600	190	7	5300	600	8
58	1300	98	3	4000	750	8
59	1400	50	4	1600	380	24
60	>30000	710	50	>30000	8800	290
61	>22800	200	17	>30000	>10510	66
62	>30000	2300	170	>30000	13000	360
63	>30000	>30000	300	>30000	>28000	360
64	>30000	2800	180	>30000	6600	210
65	>30000	4100	61	>30000	6500	190
66	7200	150	5	9800	940	48
67	>6500	180	8	>9300	1500	37
68	6400	860	99	>30000	13000	410
69	>30000	>30000	1800	>30000	>30000	480
70	>30000	830	42	>30000	910	39
71	10000	350	16	9100	1300	44
72	>22000	460	10	>7500	1400	35
73	>30000	540	22	>17000	12000	66
74	>30000	190	4	>30000	1700	40
75	>16000	580	18	>30000	3200	46
76	>30000	>30000	1000	>30000	>30000	140
77	7900	1100	62	>30000	5100	100
78	5900	230	14	2000	810	30
79	>30000	590	26	>30000	>30000	59
80	>30000	8900	130	>30000	18000	150
81	14000	1300	59	>27000	4300	120
82	>19000	130	6	2400	380	10
83	2100	86	4	820	250	7
84	2600	140	5	>19000	830	8
85	21000	77	13	4700	600	20
86	>30000	14000	480	>30000	12000	430
87	>30000	510	29	>30000	3300	130
88	>30000	8600	64	>30000	16000	240
89				13000	3000	57
90	>30000	2500	120	>30000	6500	170
91	7000	160	5	3800	900	13
92	>30000	14000	170	>30000	>30000	230
93	3900	320	10	2200	520	9
94	20000	120	11	14000	550	13
95	>22000	120	10	18000	660	17
96	18000	140	18	20000	1300	51
97	2900	48	5	880	600	6
98	3500	53	5	880	470	7
99	2400	44	6	670	390	12
100	2400	170	8	790	1000	26
101	8900	120	7	5900	2600	48
102	4100	140	16	1800	1700	57
103	18000	78	11	2600	390	15
104	3200	120	10	1900	1300	27
105	4600	210	8	5300	1400	26
106	>13000	210	8	4000	1500	25
107	>30000	94	9	7300	390	9
108	19000	220	10	14000	670	16
109	>30000	220	12	13000	780	13

[1832]

110	15000	380	17	8800	1200	16
111	>27000	1400	68	15000	3200	29
112	>30000	1300	55	27000	3400	31
113	>14000	130	8	4100	510	7
114	>23000	110	7	3300	440	5
115	>30000	330	24	13000	1000	15
116	>30000	220	21	19000	1400	72
117	>24000	290	42	12000	980	33
118	8500	110	5	1600	230	6
119	5900	70	5	2300	410	22
120	8600	65	7	1300	350	15
121	13000	160	7	1800	390	11
122	6100	87	8	1400	390	13
123	>25000	230	12	21000	1700	38
124	>21000	880	36	10000	2400	27
125	>30000	1500	26	>30000	3000	22
126	>30000	3000	31	>30000	3300	32
127	>25000	2900	31	>30000	2900	42
128	>18000	370	110	5500	810	93
129	11000	190	7	2000	620	7
A1	4000	420	110	>16000	2800	130
A2	5500	2600	1400	7700	6000	560
A3	>5100	530	150	17000	2600	100
A4	11000	2400	630	>30000	7600	440
A5	760	43	10			
A6	>30000	1400	130			
A7	>30000	5800	70	>30000	7100	230
A8	>30000	6900	530			
A9	17000	400	80			
A10	>30000	18000	4600			
A11	16000	1500	880			
A12	>30000	16000	4500	>20000	24000	590
A13	>30000	8100	830			
A14	>30000	1800	170	>30000	3200	80
A15	260	350	290	760	810	48
A16	9800	260	210			
A17	1500	420	62	5700	12000	1000
A18	>30000	25000	6300	>27000	7900	270
A19	>45000	>50000	110	>30000	>30000	1800
A20	>36000	2300	55	>30000	5400	200
A21	>37000	4100	55			
A22	>30000	3500	68			
A23	>30000	22000	1900			
A24	>30000	9600	2000	>30000	8900	510
A25	>30000	5100	560	>15000	5400	260
A26	>30000	3300	740	>30000	7000	390
A27	4100	180	19	10000	790	51
A28	>30000	>30000	5900	>30000	>20000	1500
A29	>30000	5700	490	>28000	5800	150
A30	>30000	16000	290			
A31	>30000	11000	1400			
A32	>30000	9700	630			
A33	13000	380	98	>16000	2500	140
A34	>30000	15000	160			
A35	9400	370	20			
A36	>30000	6800	160			

[1833]

A37	>30000	3500	61	>30000	8700	340
A38	10000	190	18	>5700	1600	120
A39	3100	140	15			
A40	>27000	810	25			
A41	11000	370	75	3600	840	59
A42	6900	810	280			
A43	>22000	520	300			
A44	>30000	13000	1800	>30000	11000	440
A45	>30000	24000	2600	>30000	12000	480
A46	>30000	2400	1000	>30000	6300	190
A47	>30000	2100	370	>30000	11000	440
A48				>30000	>30000	1700
A49	>30000	3600	120	>30000	4400	200
A50	>30000	2200	140	>30000	>3794	270
A51	>30000	340	42	>30000	2000	150
A52	>30000	11000	640	>30000	2600	240
A53	>30000	480	39	>30000	5400	410
A54	>30000	6300	160	>30000	>13000	520
A55	>16000	380	16	>30000	5000	310
A56	11000	270	7	10000	1300	43
A57	17000	130	8	5800	360	17
A58	15000	190	8	7900	480	11
A59	>30000	740	28	9700	8000	250
A60	18000	630	22	>30000	15000	670
A61	>30000	1300	77	>30000	>27000	910
A62	>30000	1100	57	7100	1200	81
A63	>30000	5700	120	>30000	6100	470
A64	>30000	1400	30	>30000	1400	85
A65	>30000	270	17	>30000	570	37
A66	14000	1100	44	16000	10000	420
A67	>30000	8900	200	>30000	>30000	830
A68	13000	850	40	>30000	7400	250
A69	>30000	12000	220	>30000	>30000	710
A70	>30000	1100	36	>30000	>28000	960
A71	7500	110	15	3400	1500	130
A72	13000	290	24	8800	3500	220
A73	8800	130	7	2900	1200	77
A74	16000	210	22	11000	3000	160
A75	12000	140	6	1400	320	13
A76	18000	190	13	4300	1200	59
A77	>25000	590	22	>30000	20000	240
A78	1900	71	4	1400	370	8
A79	3900	63	4	1900	370	10
A80	2400	74	4	2400	710	10
A81	>30000	1200	69	>30000	9100	390
A82	3100	91	7	1800	460	14
A83	>30000	500	33	>20000	3400	220
A84	>30000	4000	51	>30000	7100	150
A85	>30000	3400	74	>20000	8800	270
A86	>30000	3900	45	>21000	8300	170
A87	>30000	5500	99	>23000	12000	400
A88	>30000	>27000	1400	>30000	>30000	1600
A89	>30000	4000	80	>30000	8300	130
A90	10000	300	15	14000	4700	180
A91	>30000	490	24	>30000	2000	90
A92	>13000	1200	29	>30000	2200	140

[1834]

A93	>19000	1400	37	>30000	2600	200
A94	>23000	2200	57	>30000	6000	370
A95	>30000	3300	54	>30000	3100	110
A96	>30000	10000	92	>30000	15000	180
A97	16000	430	9	19000	3200	41
A98	2600	53	4	1900	320	5
A99	>27000	3000	130	>30000	7800	440
A100	>30000	>30000	520	>30000	>30000	1400
A101	>30000	11000	140	>30000	>30000	350
A102	>19000	100	14	15000	2300	160
A103	>30000	2300	110	>30000	>30000	730
A104	>30000	5600	200	>30000	>30000	1000
A105	>15000	220	20	9000	5100	300
A106	19000	11000	750	>30000	23000	1700
A107	8100	230	23	7100	2200	76
A108	19000	360	23	>10000	2700	110

[1835]

- [1836] 시험관내 데이터
- [1837] A: EX34 및 EX33은 TNBC 세포주 MDA-MB-231에서 3D 종양 세포 성장을 방지한다
- [1838] 종양 세포 성장 및 침윤에 있어서 Akt3의 역할을 평가하기 위해, 마트리젤에서의 3D 성장에 대한 본 발명의 2개 화합물, 실시예 34의 화합물(이하, EX34라고 표기함) 및 실시예 33의 화합물(이하, EX33이라고 표기함)의 효과를 평가하였다.
- [1839] TNBC 세포주 MDA-MB-231을 마트리젤에 파종하고, 세포 배양물을 증가하는 농도의 EX34 또는 EX33으로 9 일 동안 처리하였다. 종양 세포 파종으로부터 1 일 후에 처리를 개시하였다. DMSO를 대조군으로 사용하였다. 이어서, 각각의 처리에 대해 평균 종양 구체 크기를 평가하였다. 각각의 표시된 처리 조건에 대해 대표적인 사진을 도 1에 나타낸다.
- [1840] 3D 배양물의 영상을 AMIDA 소프트웨어로 일괄 분석하여 3D 종양 구체 크기를 정량하였다. 평균 크기 $\pm$ SEM을 도 2에 나타낸다.
- [1841] 결론:
- [1842] EX34 및 EX33에 의한 처리는 3D 종양 세포 성장의 용량-의존적 저해를 유발했다.
- [1843] B: EX34 및 EX33은 공격성 TNBC 세포주 MDA-MB-231-D3H2LN/GPF-Luc에서 침윤성 3D 종양 세포 성장을 방지한다
- [1844] TNBC 공격성 세포주 MDA-MB-231-D3H2LN/GPF-Luc를 커버 슬라이드 상에서 마트리젤에 파종하여 침윤성 3D 종양 세포 콜로니를 얻었다. 세포 배양물을 72 시간 동안 DMSO(대조군), 2 μ M EX34, 또는 2 μ M EX33으로 처리하고, 형광 현미경법에 의해 3D 침윤성 성장에 대해 콜로니를 평가하였다. 결과를 도 3에 나타낸다.
- [1845] 결론:
- [1846] EX34 및 EX33에 의한 처리는 종양 세포 성장을 저해하였다.
- [1847] C: EX34는 TNBC 세포주 MDA-MB-231에서 Akt3의 핵 분포를 방지한다
- [1848] 종양 세포는 상피로부터 중간엽으로의 전환(EMT)의 세포 프로그램을 이용하여 약물 내성을 발달시키고 전이한다. Akt3의 핵내 이동은 SNAIL을 인산화하고 EMT를 유도하는 Akt3의 능력에 있어서 결정적인 것으로 간주된다.
- [1849] MDA-MB-231 세포를 36 시간 동안 비히클(DMSO) 또는 2 μ M EX34로 처리하였다. 세포를 염색하여 핵 및 Akt3를 가시화하였다. 결과는 도 4에 나타낸다. EX33으로 처리한 후, Akt3는 세포질에서 염색되었다. DMSO(대조군) 또는 EX33으로 처리한 후에 티슈퀘스트 소프트웨어를 사용하여 핵 내에서의 Akt3의 평균 강도를 평가하였다(도 5 참조).
- [1850] 결론:
- [1851] EX34에 의한 처리는 Akt3의 핵 분포를 방지한다.
- [1852] D: 유방암 생검물 내의 고도로 침윤성인 영역은 Akt3의 핵 분포와 관련된다
- [1853] 유방암을 가진 환자로부터의 포르말린 고정-파라핀 포매(FFPE) 생검물에서 Akt3의 분포(그것이 핵인지 또는 세포질인지)를 분석하였다.
- [1854] 유방암을 가진 환자로부터의 FFPE 생검물을 면역조직화학(IHC)으로 Akt3에 대해 염색하였다. 티슈퀘스트 소프트웨어를 사용하여 Akt3의 분포(세포질 또는 핵)를 결정하고 특이적 영역의 침윤성의 수준에 관련시켰다. 결과는 도 6에 나타낸다. 상단 패널: 고도로 침윤성인 영역에서 Akt3에 대한 염색은 주로 핵의 Akt3 분포를 나타낸다. 하단 패널: 덜 침윤성인 영역에서 Akt3에 대한 염색은 주로 세포질의 Akt3 분포를 나타낸다.
- [1855] 결론:
- [1856] 핵 Akt3 발현은 유방암을 가진 환자로부터의 생검물 내의 고도로 침윤성인 영역에 관련된다.
- [1857] E: EX33 및 EX34는 비-소세포 폐암(NSCLC) 세포주 H2086에서 EMT 유도를 방지한다
- [1858] NSCLC H2086 세포를 저산소 조건(1% O₂) 하에 5 일 동안 20 ng/ml TGF- β 로 처리하여 EMT를 유도하였다. EMT를 방지하는 EX33 및 EX34의 능력을 EMT 표지자 비멘틴의 정량화에 의해 평가하였다. 비멘틴에 대한 효과는 비히클

(DMSO), 1 μ M EX33, 또는 1 μ M EX34로 처리한 세포에 대한 면역 블로팅에 의해 평가하였다. GAPDH를 로딩 대조군으로 사용하였다. 결과는 도 7에 나타낸다. 비멘틴의 밴드 강도는 GAPDH 밴드의 강도에 관련되었다.

[1859] 결론:

[1860] EX33 및 EX34는 EMT 유도를 방지한다.

[1861] F: EX34는 파클리탁셀-내성 NSCLC 세포주 H2073에서 파클리탁셀에 대한 감수성을 회복시킨다

[1862] 파클리탁셀에 의한 치료에 대해 내성인 환자로부터 NSCLC 세포주 H2073을 확립하였다. 하몬 센터 폐암 연구단 (Hamon Center Lung Cancer Panel)(미국 텍사스주 달라스 소재)으로부터의 일루미나(Illumina) 어레이 데이터는 파클리탁셀 내성의 발달 전에 동일인으로부터 단리된 세포주에 비교하여 이 세포주에서 Akt3가 증가됨을 나타낸다.

[1863] H2073 세포를 EX34의 부재 또는 존재 하에 증가하는 투여량의 파클리탁셀로 72 시간 동안 처리하고, 레자주린 환원을 사용하여 세포 생존율을 평가하였다. 결과는 도 8에 나타낸다. 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다(n=3).

[1864] 결론:

[1865] EX34는 파클리탁셀 내성 세포주 H2073을 파클리탁셀에 대해 민감하게 한다.

[1866] G: EX33은 활성화 간 성상 세포에서 알파-평활근 액틴의 생성을 감소시킨다

[1867] 간 섬유증은 활성화 간 성상 세포(HSC)로부터 주로 유래하는 알파-평활근 액틴(α -sma)과 같은 세포외 매트릭스 구성요소의 축적을 특징으로 한다.

[1868] HSC 활성화를 차단하는 EX33의 효능을 연구함으로써 간 섬유증에서 AKT3의 역할을 분석하였다. 인간 활성화 간 성상 세포주 LX2를 상이한 투여량의 EX33으로 처리하고, α -sma 단백질 및 mRNA 수준에 대한 효과를 각각 면역 블로팅(도 9 참조) 및 RT-PCR(도 10 참조)에 의해 분석하였다.

[1869] 결론: EX33에 의한 Akt3의 저해는 활성화 간 성상 세포에서 α -sma mRNA 및 단백질의 수준을 감소시킨다.

[1870] **생체내 데이터**

[1871] A: EX33에 의한 처리는 MCF10DCIS 이종이식 종양에서 Akt3 인산화를 선택적으로 저해한다

[1872] Akt3의 유전적 하향-조절은 마우스 이종이식 모델에서 MCF10DCIS TNBC 세포주의 성장을 유의적으로 저해하는 것으로 나타났다(Chin et al., Cancer Res. 2014). 본 발명자들은 이 모델을 사용하여 EX33이 이종이식 종양에서 Akt3 인산화의 수준을 선택적으로 감소시키는지 시험하였다.

[1873] 누드 마우스에 MCF10DCIS 세포를 피하 주사하였다. 평균 종양 크기가 440 mm³에 도달했을 때 EX33을 25 mg/kg으로 2, 4, 또는 6 일 동안 투여하였다. EX33은 일 1회 위관 영양법에 의해 제공되었다. 종양을 수확하고, 슈어파이어 어세이에 의해 pAkt1, pAkt2, 및 pAkt3의 수준에 대해 분석하였다. 결과는 도 11에 나타낸다. 평균 $\pm$ SEM(n=4)을 나타낸다.

[1874] 결론:

[1875] EX33은 MCF10DCIS 이종이식 종양을 보유하는 마우스에 생체내 투여된 후에 Akt3 인산화의 수준을 선택적으로 감소시켰다.

[1876] B: EX34 및 EX33은 HMLER-Akt3 종양 파종 모델에서 종양 개시를 방지한다

[1877] HMLER 세포는 매우 종양형성성은 아니다. 그러나, Akt3의 강제 발현(enforced expression) 후에는, 이들 세포가 종양을 개시할 수 있다. 그러므로, HMLER-Akt3 세포를 이용하여 종양 개시에 대한 Akt3 저해의 효과를 연구할 수 있다.

[1878] 10⁵ 또는 10⁶개의 HMLER-Akt3 세포를 이식한 마우스를 비히클, EX34, 또는 EX33으로 100 mg/kg에서 일 1회 처리하였다. 처리는 종양 세포를 이식한 날에 개시하였다. 각각의 처리 조건에 대해 총 10개의 종양을 이식하였다. 2 주 후에 종양 발생률을 평가하였으며, 종양 크기 컷 오프는 20 mm³으로 설정되었다. 유의성은 독립 양측 스튜던트 t 검정에 의해 결정하였다.

[1879] 결론:

[1880] EX33 및 EX34에 의한 처리는 HMLER-Akt3 종양 파종 모델에서 종양 개시를 방지하였다.

[1881] 표: NSG 마우스 내의 HMLER-Akt3 종양 파종 이종이식 모델에서의 종양 발생률.

[1882]

처리	종양 발생률	
	10 ⁵	10 ⁶
비히클	7/10	10/10
EX34	3/10	0/10
EX33	0/10	0/10

[1883] 상기 표는 2 주의 처리 후에 형성되고 20 mm³를 초과하는 종양의 수를 나타낸다. 수는 형성된 종양/이식의 총 수로서 제공된다. 유의성은 독립 양측 스튜던트 t-검정에 의해 결정하였다. Ns: 유의성 없음.

[1884] C: EX33은 TNBC MDA-MB-468 피하 이종이식 모델에서 원발 종양 성장을 방지한다

[1885] MDA-MB-468 모델은 이종이식 종양 성장의 경우에 Akt3에 의존하는 것으로 문헌에 앞서 보고된 바 있다(Chin et al., Cancer Res 2014).

[1886] NSG 마우스에 MDA-MB-468 세포를 피하 주사하고, 종양 성장에 대한 EX33의 효과를 평가하였다. EX33은 50 mg/kg 으로 투여하였으며, 5-일 시행 및 2-일 중단의 주기로 위관 영양법에 의해 일 2회 제공하였다. 종양 성장은 캘리퍼 측정에 의해 주 2회 모니터링하였다.

[1887] 도 12는 19 일에 걸쳐 비히클 또는 EX33(50 mg/kg b.i.d.)으로 처리한 마우스의 종양 부피를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM으로 제공된다(n = 6-10). 통계적 분석은 독립 양측 스튜던트 t 검정에 의해 수행하였다.

[1888] 결론:

[1889] EX33에 의한 처리는 비히클 처리 마우스에 비교하여 종양 성장을 감소시켰다.

[1890] D: EX33은 누드 마우스에서의 피하 이종이식 모델 내의 MBBR3A 인간 흑색종 암세포주에서 원발 종양 성장을 방지한다

[1891] Akt3는 모든 흑색종의 16%에서 과발현되며, 치료 내성에 관련되어 왔다.

[1892] 누드 마우스에 MBBR3A 세포를 피하 주사하고, 종양 성장에 대한 EX33의 효과를 평가하였다. EX33은 50 mg/kg EX33으로 투여하였으며, 5-일 시행 및 2-일 중단의 주기로 위관 영양법에 의해 일 2회 제공하였다. 종양 성장은 캘리퍼 측정에 의해 주 2회 모니터링하였다.

[1893] 도 13은 15 일에 걸쳐 비히클 또는 EX33(50 mg/kg b.i.d.)으로 처리한 마우스의 종양 부피를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM으로 제공된다(n = 10-12). 통계적 분석은 독립 양측 스튜던트 t 검정에 의해 수행하였다.

[1894] 결론:

[1895] EX33에 의한 처리는 비히클 처리 마우스에 비교하여 종양 성장을 감소시켰다.

[1896] E: EX67은 TNBC 세포주 MDA-MB-231의 꼬리 정맥 주사 후에 폐 전이를 감소시킨다

[1897] 종양 세포는 상피로부터 중간엽으로의 전환(EMT)의 세포 프로그램을 이용하여 전이한다. 폐 전이에 대한 EX67의 효과를 TNBC 모델에서 평가하였다.

[1898] NSG 마우스에 500 000 MDA-MB-231D3H2LN/GFP-Luc 유전 암종 세포를 꼬리 정맥에 주사하였다. 마우스를 비히클 또는 25 mg/kg EX67로 일 2회 처리하였다. 3 주 후에 생체내 영상화에 의해 폐로의 전이를 평가하였다. 폐 전이는 또한, 살처분 당일에 거시적으로 평가하였다(도 14 참조).

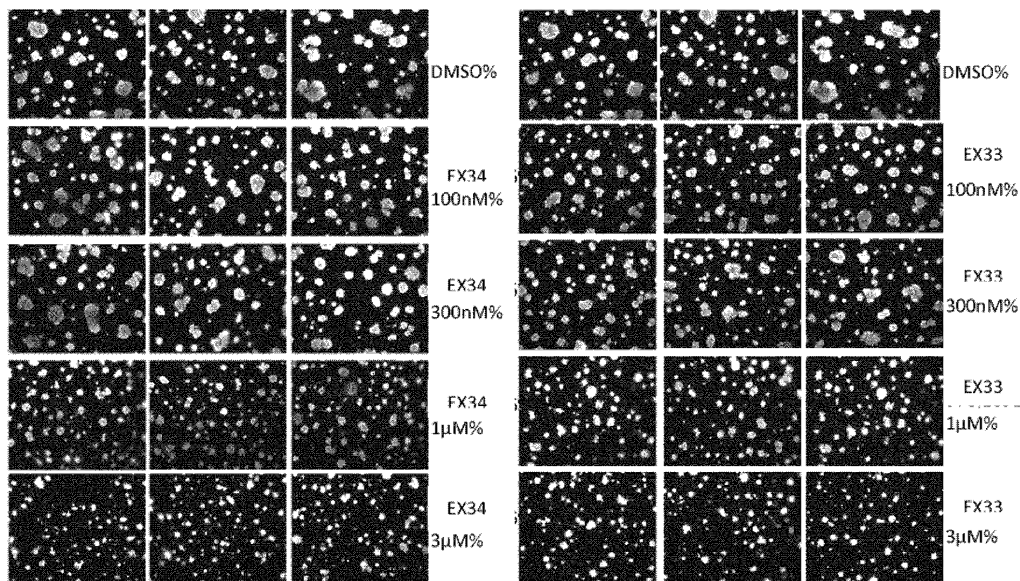
[1899] 14 일 후에, 폐 전이는 비히클로 처리한 10/10 마우스 및 EX67로 처리한 7/10 마우스에서 검출되었다.

[1900] 결론:

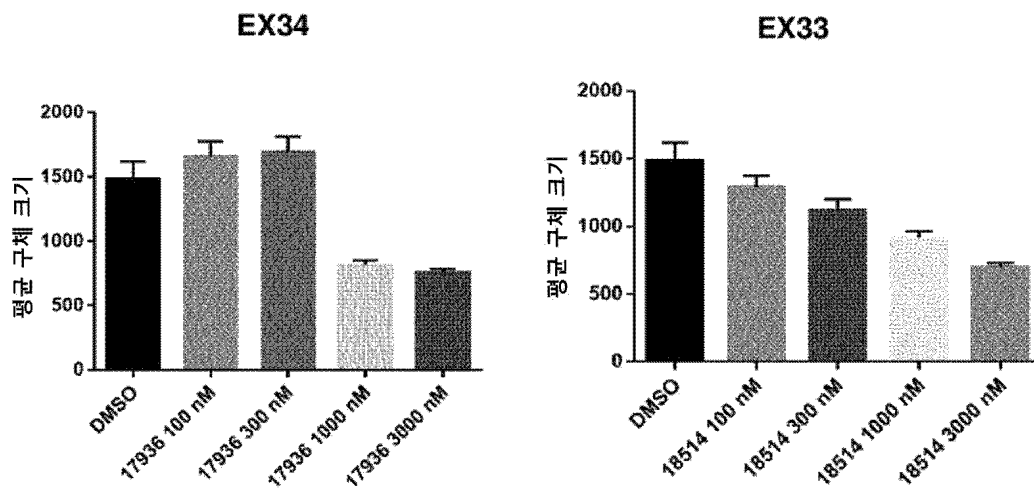
[1901] EX67에 의한 처리는 동물의 서브-세트에서 비히클-처리 마우스에 비교하여 전이를 방지하였다.

도면

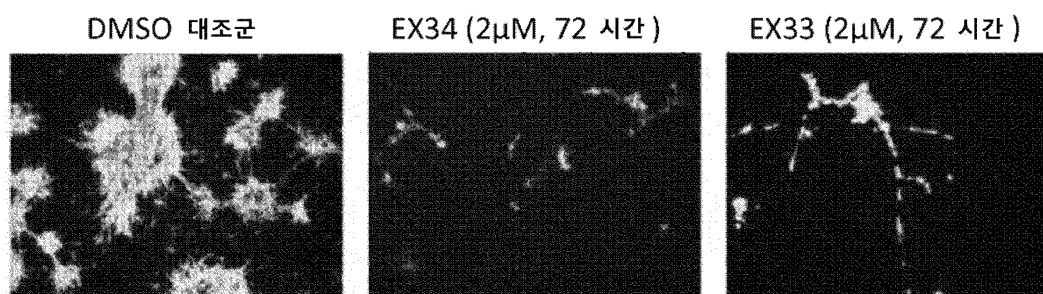
도면1



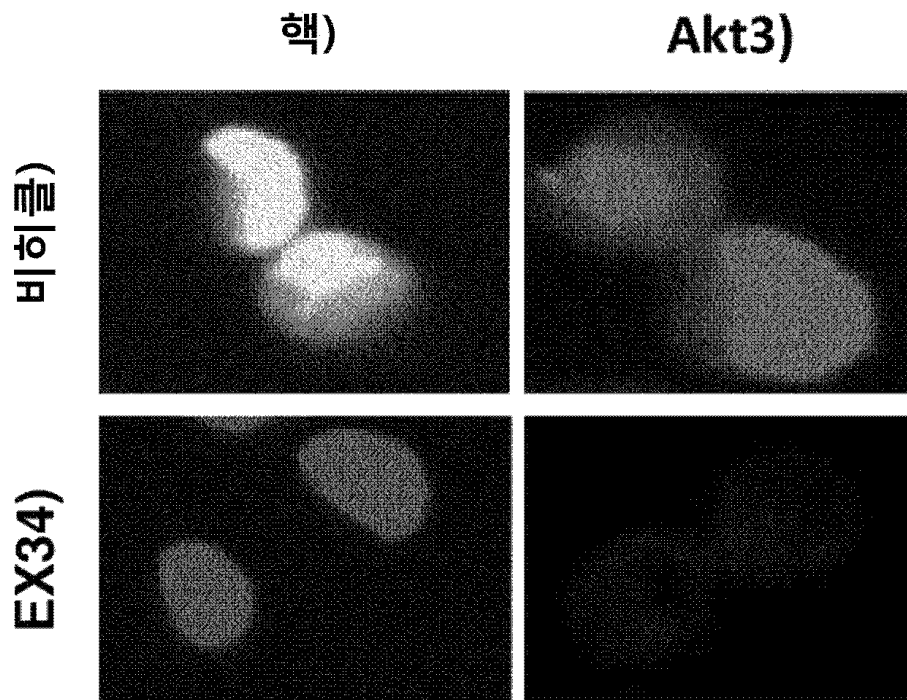
도면2



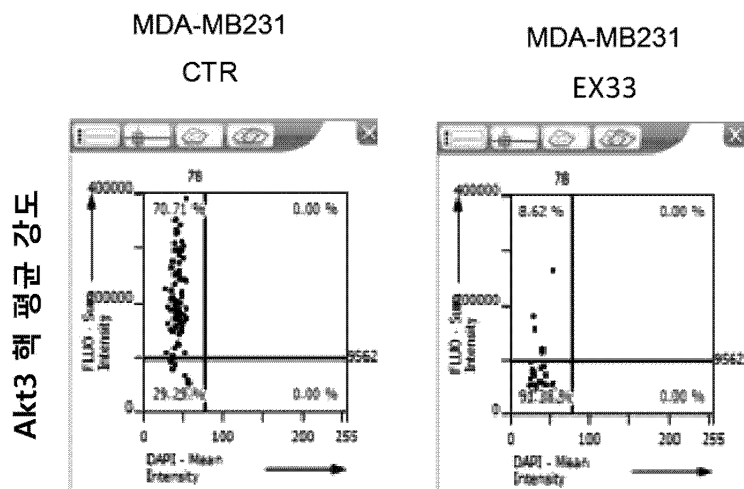
도면3



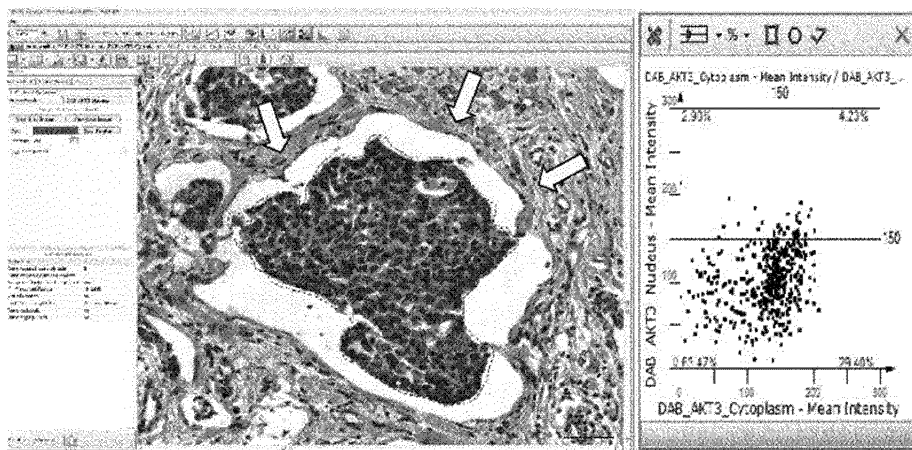
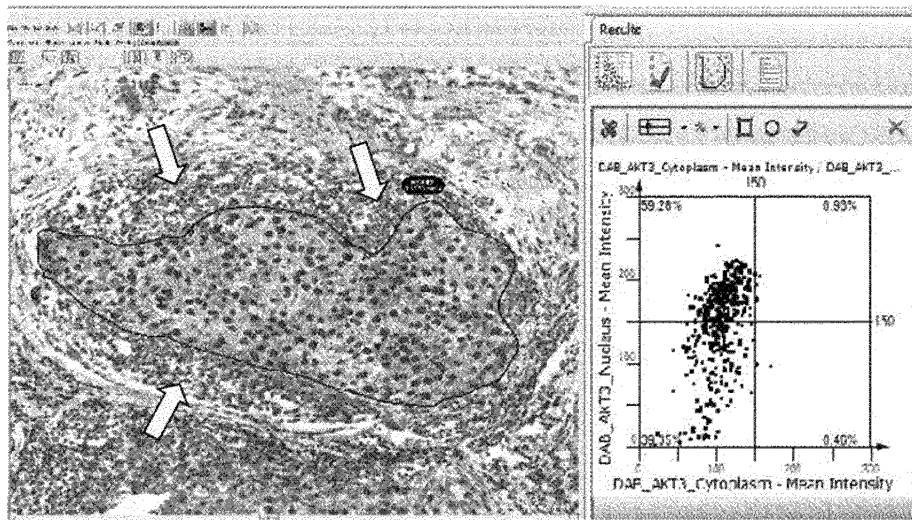
도면4



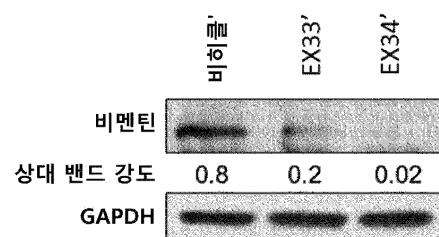
도면5



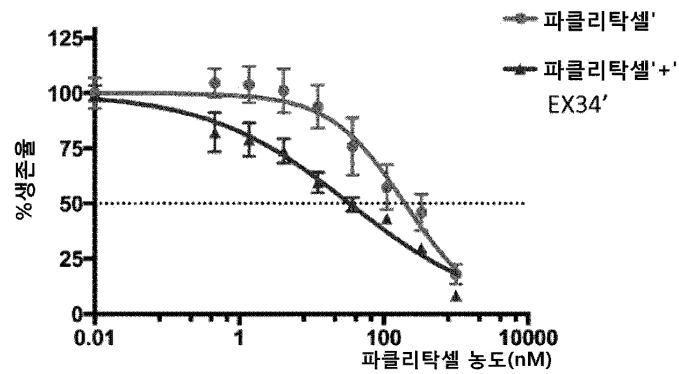
도면6



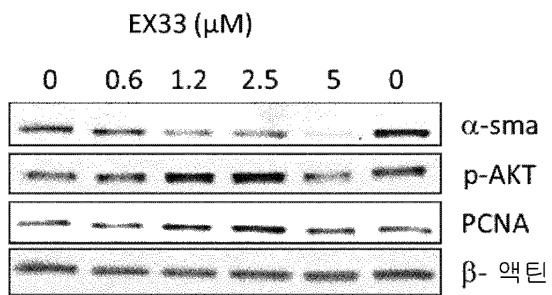
도면7



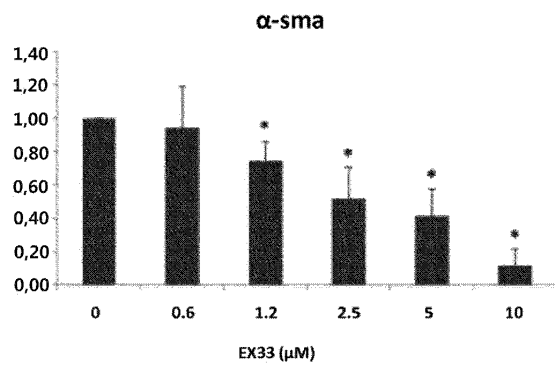
도면8



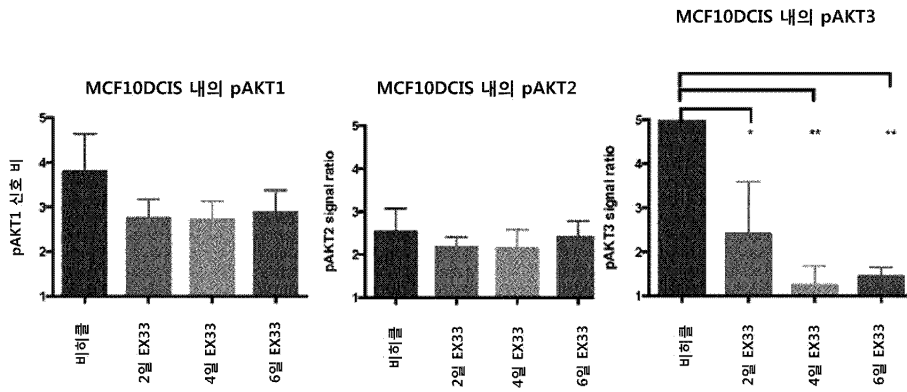
도면9



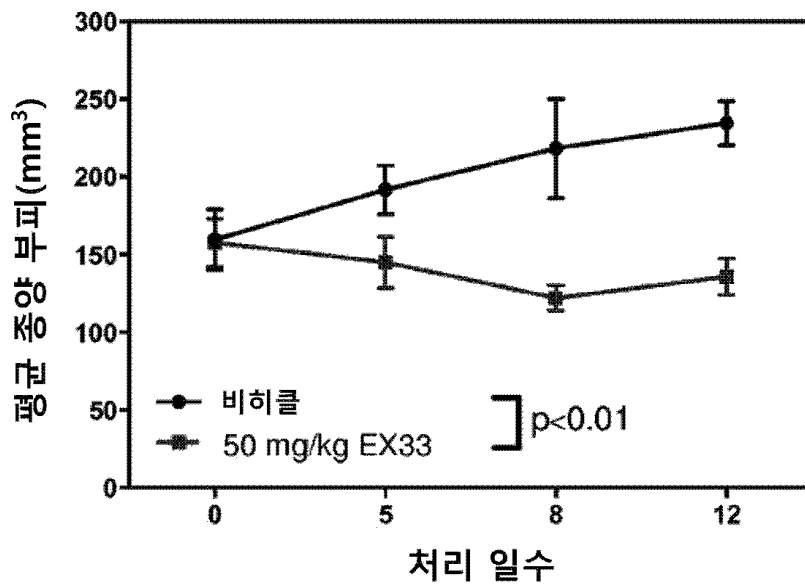
도면10



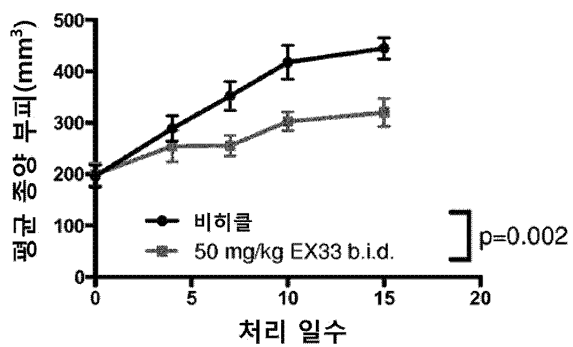
도면11



도면12



도면13



도면14

