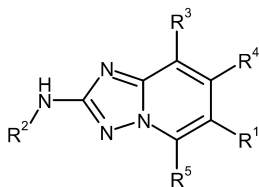
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0025470 (43) 공개일자 2014년03월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		(71) 출원인 바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하 독일, 40789 몬헤임 엠 라인, 알프레트-노엘-스트라쎄 10
(21) 출원번호 10-2013-7030546		(72) 발명자 슐츠 폴케르 독일 베르크펠데 16562 호헨 노이엔도르프 에밀-체코프스키-슈트라쎄 5
(22) 출원일자(국제) 2012년04월16일 심사청구일자 없음		코제문트 디르크 독일 베를린 12587 쿨트슈트라쎄 14 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2013년11월18일		
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/056914		
(87) 국제공개번호 WO 2012/143329 국제공개일자 2012년10월26일		
(30) 우선권주장 11163342.6 2011년04월21일 유럽특허청(EPO)(EP) 11167872.8 2011년05월27일 유럽특허청(EPO)(EP)		(74) 대리인 최규팔

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **트리아졸로피리딘**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 트리아졸로피리딘 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 조합물, 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도, 및 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 명세서 및 특허청구범위에서 주어진 바와 같다.

(72) 발명자

베그너 안체 마르그렛

독일 베를린 13189 보르쿰슈트라쎄 12 에

지마이스터 게르하르트

독일 베를린 13503 라이머슈발더 스타이크 26

스웁키히트 데트레프

독일 포츠담 14471 클라라-체트킨-슈트라쎄 27

리나우 필립

독일 베를린 10967 얀슈트라쎄 13

쉬록 하르트무트

독일 랑엔펠트 40764 페스탈로치슈트라쎄 39아

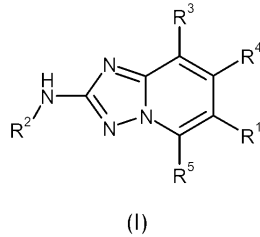
브립 한스

독일 베를린 10719 엠저 슈트라쎄 3

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물:



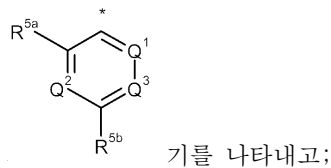
상기 식에서,

R¹은 페닐 또는 피리딜 기를 나타내고,

- 이는 R⁶-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR^{6,7}, -NR^{6,7}, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR^{6,7}, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

- 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR^{8,7}, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

R²는



여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

Q¹은 N, CH, C-(C₁-C₆-알킬), C-(C₁-C₆-알콕시), C-할로로부터 선택되는 기를 나타내고;

Q²는 N, CH, CR^{5b}로부터 선택되는 기를 나타내고;

Q³은 N, CH, CR^{5b}로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^{5a}는 할로-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-O-, -NR^{8,7}, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^{5b}는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(C₁-C₆-알

콕시-C₁-C₆-알킬)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷로부터 선택되는 기를 나타내고;

R³은 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시-, 아미노-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-, 할로-C₁-C₄-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, C₂-C₆-알케닐-, C₂-C₆-알키닐-, 할로-C₂-C₆-알케닐-, 할로-C₂-C₆-알키닐-, C₃-C₆-사이클로알킬-, 또는 할로-C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

R⁴는 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시-, 아미노-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-, 할로-C₁-C₄-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, C₂-C₆-알케닐-, C₂-C₆-알키닐-, 할로-C₂-C₆-알케닐-, 할로-C₂-C₆-알키닐-, C₃-C₆-사이클로알킬-, 또는 할로-C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

R⁵는 수소 원자를 나타내고;

R⁶은 C₃-C₆-사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-사이클로알킬), -(CH₂)_q-(3- 내지 10-원 헤테로사이클릴), -(CH₂)_q-아릴, 또는 -(CH₂)_q-헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고,

여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-O-, 아릴-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

R⁷은 수소 원자, C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

R⁸은 수소 원자 또는 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고,

여기에서 상기 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)OR⁷, C₁-C₃-알킬-, R⁷-S(=O)₂-, C₁-C₃-알콕시-, 할로-C₁-C₃-알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

n, m, p는 서로 독립적으로 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타내고;

q는 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 은 페닐 기를 나타내고,

- 이는 R^6 -(C_1 - C_6 -알콕시)-, R^6 -O-, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

- 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

R^3 은 수소 원자, 할로-, 하이드록시-, C_1 - C_4 -알킬-, 할로- C_1 - C_4 -알킬-, 또는 C_1 - C_4 -알콕시- 기를 나타내고;

R^4 는 수소 원자, 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬- 또는 C_1 - C_6 -알콕시- 기를 나타내고;

R^{5a} 는 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, R^8 -(C_1 - C_6 -알콕시)-, R^8 -O-, R^8 -S-, R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^{5b} 는 할로-, 시아노-, 니트로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, R^8 -O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-NR^8R^7$, $-NR^7R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

Q^1 은 CH, C-(C_1 - C_6 -알킬), C-(C_1 - C_6 -알콕시), C-할로로부터 선택되는 기를 나타내고;

Q^2 는 N, CH, C- R^{5c} 로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기에서 R^{5c} 는 할로-, 시아노-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로 구성된 기로부터 선택되고;

Q^3 은 N, CH, C- R^{5c} 로부터 선택되는 기를 나타내고,

여기에서 R^{5c} 는 할로-, 시아노-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로 구성된 기로부터 선택되고;

R^6 은 C_3 - C_6 -사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -사이클로알킬), $-(CH_2)_q$ -(3- 내지 10-원 헤테로사이클릴), $-(CH_2)_q$ -아릴, 또는 $-(CH_2)_q$ -헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;

q는 0, 1 또는 2의 정수를 나타내는

화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 은 페닐 기를 나타내고,

- 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4 는 수소 원자를 나타내고;

Q^1 은 CH를 나타내고;

Q^2 는 CH를 나타내고;

Q^3 은 CH 또는 N을 나타내고;

R^{5a} 는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, $(C_3-C_6$ -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^{5b} 는 할로-, 시아노-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

R^6 은 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -사이클로알킬) 또는 $-(CH_2)_q$ -아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;

q는 1 또는 2의 정수를 나타내는

화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 은 $-CH_2-(C_3-C_6$ -사이클로알킬) 또는 $-CH_2$ -아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;

여기에서 상기 기는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

n은 0 또는 1의 정수를 나타내고;

q는 1의 정수를 나타내는

화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

N,N-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]-피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

N-(4-{2-[[(4-시아노-2-메톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-페닐}-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-(4-(2-[(2-에톡시-4-플루오로페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

N-*tert*-부틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시벤즈아미드,

N-(2-에톡시에틸)-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드,

3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드,

3-에톡시-*N,N*-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-메톡시벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드,

N-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

3-에톡시-*N*-에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드,

3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드,

3-에톡시-*N*-에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드,

3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-메톡시-*N*-메틸-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]벤즈아미드,

N-*tert*-부틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

N,N-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

N,N-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-프로폭시벤즈아미드,

3-(사이클로프로필메톡시)-*N,N*-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}-페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드,

N,N-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-이소프로폭시벤즈아미드,

N,N-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-(2-메톡시에톡시)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-메톡시벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드,

N-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

N-(2-에톡시에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시-*N*-메틸-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

N-tert-부틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드,

4-{2-[(2,4-디메톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드,

N-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드,

N-*tert*-부틸-3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-(2-{[4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

2-플루오로-*N*-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]-2-메틸벤즈아미드,

2-클로로-*N*-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-에틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-에틸-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-에틸-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

N-에틸-4-[(6-{4-[(3-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]-2-메톡시벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-[4-(2-{[2-에톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로

페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-에톡시-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

4-(2-{[2-에톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

4-(2-{[2-에톡시-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,

4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

4-(2-{[2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-2-메틸-4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-2-메톡시-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,

2-(2,4-디플루오로페닐)-N-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

N-(2,4-디플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

N-(2-플루오로에틸)-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

N-에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드,

N-(2,2-디플루오로에틸)-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-

2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-메톡시-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(3-플루오로프로필)-3-메톡시벤즈아미드,

N-[4-(2-{[5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

N-[4-(2-{[5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[4-(*tert*-부틸설포닐)-2-메톡시페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

N-(4-{2-[2-(4-디메톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}-페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

3-에톡시-*N*-에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-메틸벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-에톡시-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-*N*-[2-(메틸설포닐)에틸]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드,

N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(프로판-2-일설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메틸벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메틸-*N*-

(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-(2-플루오로에틸)-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메틸벤즈아미드,

4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N,N*,3-트리메틸벤즈아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)아미노}페닐]-아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-(4-{2-[4-(메톡시-2-메틸페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}페닐)아세트아미드,

N-[4-(2-{[4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-에틸-5-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-4-메틸피리딘-2-카르복사미드,

5-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-4-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-카르복사미드,

N-[4-(2-{[2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드,

2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

2-(4-클로로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

N-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-페닐아세트아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노]-3-메톡시벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노]-3-메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노]-*N*-(2-플루오로에틸)-3-메톡시벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노]-3-메톡시-*N,N*-디메틸벤즈아미드,

N-(2,2-디플루오로에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-*N*-(3-플루오로프로

필)-3-메톡시벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설폰닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

4-(2-{[4-(*tert*-부틸설폰모일)-2-메톡시페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]-페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]벤즈아미드,

3-에톡시-*N*-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-메틸벤즈아미드,

3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-플루오로에틸)벤즈아미드,

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-플루오로에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드,

4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설폰닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(프로판-2-일설폰닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드,

N-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메틸벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-플루오로에틸)-3-메틸벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설폰닐)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설폰닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-[2-({2-메틸-4-(메틸설폰닐)아미노}페닐)아미노]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-{2-[(4-메톡시-2-메틸페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(4-클로로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-(4-클로로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설폰닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아

미드,

N-(4-클로로벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-클로로벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-메틸벤질)벤즈아미드,

N-(4-메틸벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-메틸벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

4-[(6-{4-[(2,4-디플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드,

N-(2,4-디플루오로벤질)-2-메틸-4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-메톡시벤즈아미드,

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(*S*-메틸설포닐이미도일)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드,

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(*S*-메틸설포닐이미도일)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드,

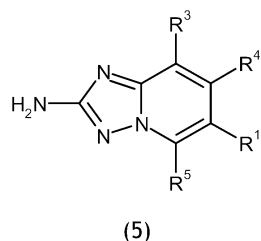
2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[4-(하이드록시메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드, 및

N-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(하이드록시메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드

로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물.

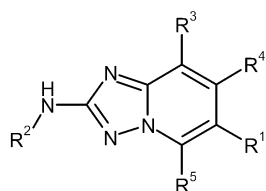
청구항 6

하기 화학식 (5)의 중간체 화합물을 하기 화학식 (5a)의 아릴 할라이드와 반응시켜 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공하는, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법:



R^2-Y

(5a)



(I)

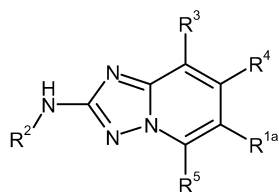
상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에서 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

Y는 이탈기, 예컨대 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸설포닐옥시 또는 노나플루오로부틸설포닐옥시 기를 나타낸다.

청구항 7

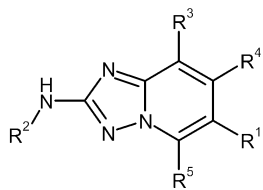
하기 화학식 (7)의 중간체 화합물을 하기 화학식 (7a)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공하는, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법:



(7)

R^{1b}-X

(7a)



(I)

상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에서 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

R^{1a}는 -NH₂ 치환체가 결합된 아릴 기이고,

R^{1b}는 -C(=O)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶이고, X는 그를 통해 R^{1b}-X 화합물 (7a)의 R^{1b}가, 예를 들어 화합물 (7)의 아릴 기 R^{1a}에 결합된 -NH₂ 치환체 상에서 커플링 반응, 예컨대 아미드 커플링 반응을 통해 커플링되어 상기 X가 상기 R^{1a}로 대체될 수 있는 적합한 작용기이다.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물,

또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물, 및 약학상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

- 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물;

및

- 타산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀 또는 탁솔; 에포틸론, 예컨대 익사베필론, 파투필론 또는 사고필론; 미톡산트론; 프레디니솔론; 텍사메타손; 에스트라무스틴; 빈블라스틴; 빈크리스틴; 독소루비신; 아드리아마이신; 이다루비신; 다우노루비신; 블레오마이신; 에토포시드; 사이클로포스파미드; 이포스파미드; 프로카르바진; 멜팔란; 5-플루오로우라실; 카페시타빈; 플루다라빈; 시타라빈; Ara-C; 2-클로로-2'-데옥시아데노신; 티오구아닌; 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 시프로테론 아세테이트 또는 비칼루타미드; 보르테조미드; 백금 유도체, 예컨대 시스플라틴 또는 카르보플라틴; 클로람부실; 메토트렉세이트; 및 리톡시맙으로부터 선택된 하나 이상의 작용제

를 포함하는 약학 조합물.

청구항 11

질환의 예방 또는 치료를 위한, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도.

청구항 12

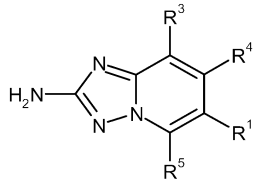
질환의 예방 또는 치료용 의약의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도.

청구항 13

제 8 항, 제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 질환이 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환, 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 Mps-1에 의해 매개되는 질환, 보다 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환이 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이, 예를 들어 백혈병 및 골수이형성 증후군, 악성 림프종, 뇌 종양 및 뇌 전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐 종양을 포함한 흉부의 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이인 질환인 용도.

청구항 14

하기 화학식 (5)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물:



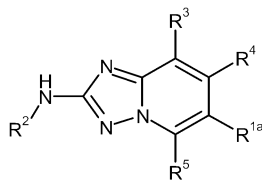
(5)

상기 식에서,

R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에서 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 15

하기 화학식 (7)의 화합물:



(7)

상기 식에서,

R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에서 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

R^{1a} 는 $-NH_2$ 치환체가 결합된 아릴 기이다.

청구항 16

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 제 14 항에 따른 화학식 (5)의 화합물의 용도.

청구항 17

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 제 15 항에 따른 화학식 (7)의 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 트리아졸로피리딘 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 조합물, 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물의 제조를 위한 상기 화합물의 용도, 뿐만 아니라 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명은 Mps-1 (단극성 스핀들 1) 키나제 (또한 티로신 트레오닌 키나제, TTK로 공지됨)을 억제하는 화합물에 관한 것이다. Mps-1은 유사분열 체크포인트 (또한 스핀들 체크포인트, 스핀들 어셈블리 체크포인트로 공지됨)의 활성화에서 주요한 역할을 하여 유사분열 동안 적절한 염색체 분리를 보장하는 이중 특이성 Ser/Thr 키나제이다. (문헌 [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]). 모든 분열하는 세포는 복제된 염색체의 두 딸세포로의 동일한 분리가 보장되어야 한다. 유사분열로의 진입 시에, 염색체는 그의 동원체에서 스핀들 장치의 미세소관에 부착된다. 유사분열 체크포인트는 부착되지 않은 동원체가 존재하는 한 활성이고 유사분열 세포가 후기로 진입하는 것을 막아서 부착되지 않은 염색체가 있는 채로 세포 분열이 완료되는 것을 막는 감시 메커니즘이다. (문헌 [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31;

Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93)). 일단 모든 동원체가 유사분열 방추와 정확한 양측, 즉 양극 방식으로 부착되면, 체크포인트가 충족되고 세포는 후기에 진입하고 유사분열이 진행된다. 유사분열 체크포인트는 MAD (유사분열 정지 결합체, MAD 1-3) 및 Bub (벤즈이미다졸에 의해 탈억제된 버딩, Bub 1-3) 패밀리의 구성원, 모터 단백질 CENP-E, Mps-1 키나제, 뿐만 아니라 다른 성분을 포함하는 수많은 필수적 단백질의 복합 네트워크로 구성되며, 이들 중 다수는 증식하는 세포 (예를 들어, 암 세포) 및 조직에서 과발현된다. (문헌 [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. 유사분열 체크포인트 신호 전달에서 Mps-1 키나제 활성화의 본질적인 역할은 Mps-1 키나제의 shRNA-발현억제, 화학적 유전학, 뿐만 아니라 화학 물질 억제제에 의해 나타난다. (문헌 [Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72])).

- [0003] 감소되었으나 불완전한 유사분열 체크포인트 기능이 이수성 및 종양형성과 연관된다는 충분한 증거가 있다. (문헌 [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]). 이와 달리, 유사분열 체크포인트의 완전한 억제는 심각한 염색체 미분리 및 종양 세포에서의 아포토시스의 유도를 초래한다는 것이 알려졌다. (문헌 [Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M and Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]). 따라서, Mps-1 키나제 또는 유사분열 체크포인트의 다른 성분의 약리학적 억제를 통한 유사분열 체크포인트 폐기는 고형 종양, 예컨대 암종 및 육종 및 백혈병 및 림프성 악성종양을 포함한 증식성 장애 또는 탈제어된 세포 증식과 연관된 다른 장애의 치료에 대한 새로운 접근법을 제시한다.
- [0004] 선행 기술에 Mps-1 키나제에 억제 효과를 나타내는 상이한 화합물이 기재되었다:
- [0005] WO 2009/024824 A1호에 증식 장애 치료용 Mps-1 억제제로서 2-아닐리노피린-8-온이 기재되었다. WO 2010/124826 A1호는 Mps-1 키나제 또는 TTK 억제제로서의 치환된 이미다조퀴놀살린 화합물에 관한 것이다. WO 2011/026579 A1호는 Mps-1 억제제로서의 치환된 아미노퀴놀살린에 관한 것이다.
- [0006] 치환된 트리아조피리딘 화합물이 상이한 질환의 치료 또는 예방용으로 알려져 있다:
- [0007] WO 2008/025821 A1호는 셀조ם (유케이) 리미티드(Cellzome (UK) Ltd))은 면역학적, 염증성 또는 알레르기성 장애의 치료 또는 예방을 위한, 키나제 억제제, 특히 ITK 또는 PI3K의 억제제로서의 트리아졸 유도체에 관한 것이다. 상기 트리아졸 유도체는 위치 2에서 아미드, 우레아 또는 지방족 아민 치환체를 보유하는 것으로서 예시된다.
- [0008] WO 2009/010530 A1호는 바이사이클릭 헤테로아릴 화합물 및 포스파티딜이노시톨 (PI) 3-키나제로서의 그의 용도에 관한 것이다. 다른 화합물중에서도 치환된 트리아졸로피리딘이 언급되었다.
- [0009] WO 2009/027283 A1호는 트리아졸로피리딘 화합물 및 자가면역 질환 및 신경변성 질환 치료용 ASK (아포토시스 신호-조절 키나제) 억제제로서의 그의 용도에 관한 것이다.
- [0010] WO 2009/047514 A1 (켄서 리서치 테크놀로지 리미티드(Cancer Research Technology Limited))은 AXL 수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 [1,2,4]-트리아졸로-[1,5-a]-피리딘 및 [1,2,4]-트리아졸로-[1,5-c]-피리미딘 화합물, 및 증식성 상태, 예컨대 암 등을 포함한, AXL 수용체 티로신 키나제 기능 등의 억제에 의해 개선되는 AXL 수용체 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 및 상태의 치료에 관한 것이다. 상기 화합물은 상기 화합물의 5-위치에서 치환체를 보유하고 2-위치에서 치환체를 보유하는 것으로서 예시된다.
- [0011] WO 2010/092041 A1 (호베아 파마슈티칼즈 에스에이(Fovea Pharmaceuticals SA))호는 선택적 키나제 억제제로서 유용한 [1,2,4]-트리아졸로-[1,5-a]-피리딘, 그의 제조방법 및 키나제-매개 장애의 치료 또는 개선방법에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 그러나, 상기 기재된 최신 기술은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 I의 트리아졸로피리딘 화합물(이하에 "본 발명의 화합물"로서 언급), 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약리 활성은 기재하고 있지 않다.

[0013] 특히, 놀랍게도 본 발명의 상기 화합물이 Mps-1 키나제를 효과적으로 억제하고, 따라서 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환, 또는 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 수반되는 질환, 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 Mps-1 키나제에 의해 매개되는 질환, 예컨대 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이, 예를 들어 백혈병 및 골수이형성 증후군, 악성 림프종, 뇌 종양 및 뇌 전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐 종양을 포함한 흉부의 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기계 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다는 것을 발견하였다.

과제의 해결 수단

[0014] W02011/063908호는 또한 Mps-1 억제제로서의 트리아졸로피리딘 화합물에 관한 것이다. Mps-1 키나제의 억제 효과는 10 μ M 아데노신 트리포스페이트 (ATP)의 농도에서 Mps-1 키나제 검정으로 측정되었다.

[0015] 포유동물에서 ATP의 세포 농도는 밀리몰 범위이다. 따라서, 약물은 세포 분석에서 잠재적으로 항증식성 효과를 이루기 위해서 키나제 검정에서 밀리몰 범위의 ATP의 농도, 예를 들면 2 mM ATP로 Mps-1 키나제를 억제하는데 효과적인 것이 중요하다.

[0016] 경구 투여를 위해서는, 약물 화합물이 흡수전에 가수분해되는 것을 피하기 위해 약물이 산성 매질, 예를 들어 pH 2에서 가수분해적으로 안정한 것이 필수이다.

[0017] Mps-1 키나제 검정에서 10 μ M ATP의 농도로 결정된 W02011/063908호에 기재된 가장 효능적인 화합물의 최대 절반 억제 농도 (IC_{50})는 2 nM 보다 낮았다(2 nM 보다 더 효능적).

[0018] 그러나, 이들 화합물은 모두 2 mM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 30 nM 보다 높은 IC_{50} (30 nM 보다 덜 효능적)을 나타내거나, pH 2에서 24시간 후 15% 붕괴를 초과한 낮은 가수분해 안정성을 나타낸다.

[0019] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 다음을 특징으로 하는 것으로 발견되었다:

[0020] - 10 μ M ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 2 nM 보다 낮은 IC_{50} (2 nM 보다 더 효능적),

[0021] - 2 mM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 30 nM 보다 낮은 IC_{50} (30 nM 보다 더 효능적), 및

[0022] - pH 2에서 24시간 후 10% 붕괴 미만의 높은 가수분해 안정성.

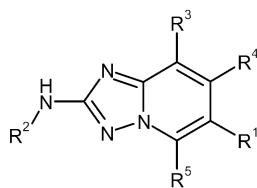
발명의 효과

[0023] 따라서, 본 발명의 화합물은 놀랍고도 유리한 성질을 가진다. 이러한 예기치 않은 발견으로 본 선택 발명이 생겨났다. 본 발명의 화합물은 그의 우수한 억제 및 안정성으로 인해 특히 W02011/063908호의 화학식중에서 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 발명의 개요

[0025] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다:



(I)

[0026]

[0027] 상기 식에서,

알콕시-, 할로-C₁-C₄-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, C₂-C₆-알케닐-, C₂-C₆-알키닐-, 할로-C₂-C₆-알케닐-, 할로-C₂-C₆-알키닐-, C₃-C₆-사이클로알킬-, 또는 할로-C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0041] R⁵는 수소 원자를 나타내고;

[0042] R⁶은 C₃-C₆-사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-사이클로알킬)-, -(CH₂)_q-(3- 내지 10-원 헤테로사이클릴)-, -(CH₂)_q-아릴, 또는 -(CH₂)_q-헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0043] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-O-, 아릴-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0044] R⁷은 수소 원자, C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0045] R⁸은 수소 원자 또는 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고,

[0046] 여기에서 상기 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬-은 할로-, 하이드록시-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)OR⁷, C₁-C₃-알킬-, R⁷-S(=O)₂-, C₁-C₃-알콕시-, 할로-C₁-C₃-알콕시- 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0047] n, m, p는 서로 독립적으로 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타내고;

[0048] q는 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타낸다.

[0049] 화학식 (I)의 트리아졸로피리딘 화합물은 높은 ATP 농도에서도 Mps-1 키나제를 효과적으로 억제하고, 높은 가수분해 안정성을 나타낸다. 본 발명은 본원에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 트리아졸로피리딘 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 조합물, 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물의 제조를 위한 상기 화합물의 용도, 뿐만 아니라 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 구체예가 하기 및 종속항에 기술된다.

[0050] 발명의 상세한 설명

[0051] 본원에 언급된 바와 같은 용어는 바람직하게는 하기 의미를 갖는다:

[0052] 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로-"는 불소, 염소, 브로민 또는 요오드 원자를 의미하는 것으로 이해된다.

[0053] 용어 "C₁-C₆-알킬"은 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소-펜틸, 2-메틸부틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 네오-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 4-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 1-에틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸 또는 1,2-디메틸부틸 기, 또는 그의 이성체를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 상기 기는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 ("C₁-C₄-알킬") (예를 들어 메틸, 에틸, 프로

필, 부틸, 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 기), 보다 특히 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C₁-C₃-알킬") (예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필- 또는 이소-프로필 기)을 갖는다.

[0054] 용어 "할로-C₁-C₆-알킬"은 바람직하게는, 용어 "C₁-C₆-알킬"이 상기 정의되고, 1개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 동일하게 또는 상이하게, 즉 한 할로젠 원자가 또 다른 것으로부터 독립적으로 대체된 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 상기 할로젠 원자는 F이다. 상기 할로-C₁-C₆-알킬 기는 예를 들어 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ 또는 -CH₂CF₃이다.

[0055] 용어 "C₁-C₆-알콕시"는 바람직하게는, 용어 "알킬"이 상기 정의된 화학식 -O-(C₁-C₆-알킬)의 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 이소-펜톡시 또는 n-헥소시 기 또는 그의 이성체를 의미하는 것으로 이해된다.

[0056] 용어 "할로-C₁-C₆-알콕시"는 바람직하게는, 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자에 의해 동일하게 또는 상이하게 대체된 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화, 1가 C₁-C₆-알콕시 기를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 상기 할로젠 원자는 F이다. 상기 할로-C₁-C₆-알콕시 기는 예를 들어 -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ 또는 -OCH₂CF₃이다.

[0057] 용어 "C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬"은 바람직하게는, 수소 원자 중 1개 이상이 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₆-알콕시 기에 의해 동일하게 또는 상이하게 대체된 상기 정의된 바와 같은 "C₁-C₆-알킬" 기, 예를 들어 메톡시알킬, 에톡시알킬, 프로필옥시알킬, 이소-프로폭시알킬, 부톡시알킬, 이소-부톡시알킬, tert-부톡시알킬, sec-부톡시알킬, 펜틸옥시알킬, 이소-펜틸옥시알킬, 헥실옥시알킬 기 또는 그의 이성체를 의미하는 것으로 이해된다.

[0058] 용어 "할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬"은 바람직하게는, 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자에 의해 동일하게 또는 상이하게 대체된 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화, 1가 C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬 기를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 상기 할로젠 원자는 F이다. 상기 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬 기는 예를 들어 -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃ 또는 -CH₂CH₂OCH₂CF₃이다.

[0059] 용어 "C₂-C₆-알케닐"은 바람직하게는, 1개 이상의 이중 결합을 함유하고, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자, 특히 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C₂-C₃-알케닐")를 갖는 선형 또는 분지형, 1가 탄화수소 기를 의미하는 것으로 이해되며, 상기 알케닐 기가 1개 초과인 이중 결합 함유하는 경우에, 상기 이중 결합은 서로 떨어져 있거나 공액되어 있다. 상기 알케닐 기는 예를 들어 비닐, 알릴, (E)-2-메틸비닐, (Z)-2-메틸비닐, 호모알릴, (E)-부트-2-에닐, (Z)-부트-2-에닐, (E)-부트-1-에닐, (Z)-부트-1-에닐, 펜트-4-에닐, (E)-펜트-3-에닐, (Z)-펜트-3-에닐, (E)-펜트-2-에닐, (Z)-펜트-2-에닐, (E)-펜트-1-에닐, (Z)-펜트-1-에닐, 헥스-5-에닐, (E)-헥스-4-에닐, (Z)-헥스-4-에닐, (E)-헥스-3-에닐, (Z)-헥스-3-에닐, (E)-헥스-2-에닐, (Z)-헥스-2-에닐, (E)-헥스-1-에닐, (Z)-헥스-1-에닐, 이소프로페닐, 2-메틸프로프-2-에닐, 1-메틸프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, (E)-1-메틸프로프-1-에닐, (Z)-1-메틸프로프-1-에닐, 3-메틸부트-3-에닐, 2-메틸부트-3-에닐, 1-메틸부트-3-에닐, 3-메틸부트-2-에닐, (E)-2-메틸부트-2-에닐, (Z)-2-메틸부트-2-에닐, (E)-1-메틸부트-2-에닐, (Z)-1-메틸부트-2-에닐, (E)-3-메틸부트-1-에닐, (Z)-3-메틸부트-1-에닐, (E)-2-메틸부트-1-에닐, (Z)-2-메틸부트-1-에닐, (E)-1-메틸부트-1-에닐, (Z)-1-메틸부트-1-에닐, 1,1-디메틸프로프-2-에닐, 1-에틸프로프-1-에닐, 1-프로필비닐, 1-이소프로필비닐, 4-메틸펜트-4-에닐, 3-메틸펜트-4-에닐, 2-메틸펜트-4-에닐, 1-메틸펜트-4-에닐, 4-메틸펜트-3-에닐, (E)-3-메틸펜트-3-에닐, (Z)-3-메틸펜트-3-에닐, (E)-2-메틸펜트-3-에닐, (Z)-2-메틸펜트-3-에닐, (E)-1-메틸펜트-3-에닐, (Z)-1-메틸펜트-3-에닐, (E)-4-메틸펜트-2-에닐, (Z)-4-메틸펜트-2-에닐, (E)-3-메틸펜트-2-에닐, (Z)-3-메틸펜트-2-에닐, (E)-2-메틸펜트-2-에닐, (Z)-2-메틸펜트-2-에닐, (E)-1-메틸펜트-2-에닐, (Z)-1-메틸펜트-2-에닐, (E)-4-메틸펜트-1-에닐, (Z)-4-메틸펜트-1-에닐, (E)-3-메틸펜트-1-에닐, (Z)-3-메틸펜트-1-에닐, (E)-2-메틸펜트-1-에닐, (Z)-2-메틸펜트-1-에닐, (E)-1-메틸펜트-1-에닐, (Z)-1-메틸펜트-1-에닐, 3-에틸부트-3-에닐, 2-에틸부트-3-에닐, 1-에틸부트-3-에닐, (E)-3-에틸부트-2-에닐, (Z)-3-에틸부트-2-에닐, (E)-2-에틸부트-2-에닐, (Z)-2-에틸부트-2-에닐, (E)-1-에틸부트-2-에닐, (Z)-1-에틸부트-2-에닐, (E)-3-에틸부트-1-에닐, (Z)-3-에틸부트-1-에닐, 2-에틸부트-1-에닐, (E)-1-에틸부트-1-에닐, (Z)-1-에틸부트-1-에닐, 2-프로필프로프-2-에닐, 1-

프로필프로프-2-에닐, 2-이소프로필프로프-2-에닐, 1-이소프로필프로프-2-에닐, (E)-2-프로필프로프-1-에닐, (Z)-2-프로필프로프-1-에닐, (E)-1-프로필프로프-1-에닐, (Z)-1-프로필프로프-1-에닐, (E)-2-이소프로필프로프-1-에닐, (Z)-2-이소프로필프로프-1-에닐, (E)-1-이소프로필프로프-1-에닐, (Z)-1-이소프로필프로프-1-에닐, (E)-3,3-디메틸프로프-1-에닐, (Z)-3,3-디메틸프로프-1-에닐, 1-(1,1-디메틸에틸)에테닐, 부타-1,3-디에닐, 펜타-1,4-디에닐, 헥사-1,5-디에닐 또는 메틸헥사디에닐 기이다. 특히, 상기 기는 비닐 또는 알릴이다.

[0060] 용어 " C_2-C_6 -알키닐"은 바람직하게는, 1개 이상의 삼중 결합을 함유하고, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자, 특히 2 또는 3개의 탄소 원자 (" C_2-C_3 -알키닐")를 함유하는 선형 또는 분지형, 1가 탄화수소 기를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 C_2-C_6 -알키닐 기는 예를 들어 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐, 펜트-4-이닐, 헥스-1-이닐, 헥스-2-이닐, 헥스-3-이닐, 헥스-4-이닐, 헥스-5-이닐, 1-메틸프로프-2-이닐, 2-메틸부트-3-이닐, 1-메틸부트-3-이닐, 1-메틸부트-2-이닐, 3-메틸부트-1-이닐, 1-에틸프로프-2-이닐, 3-메틸펜트-4-이닐, 2-메틸펜트-4-이닐, 1-메틸펜트-4-이닐, 2-메틸펜트-3-이닐, 1-메틸펜트-3-이닐, 4-메틸펜트-2-이닐, 1-메틸펜트-2-이닐, 4-메틸펜트-1-이닐, 3-메틸펜트-1-이닐, 2-에틸부트-3-이닐, 1-에틸부트-3-이닐, 1-에틸부트-2-이닐, 1-프로필프로프-2-이닐, 1-이소프로필프로프-2-이닐, 2,2-디메틸부트-3-이닐, 1,1-디메틸부트-3-이닐, 1,1-디메틸부트-2-이닐 또는 3,3-디메틸부트-1-이닐 기이다. 특히, 상기 알키닐 기는 에티닐, 프로프-1-이닐 또는 프로프-2-이닐이다.

[0061] 용어 " C_3-C_6 -사이클로알킬"은 바람직하게는, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 (" C_3-C_6 -사이클로알킬")를 함유하는 포화, 1가, 모노- 또는 바이사이클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 C_3-C_6 -사이클로알킬 기는 예를 들어, 모노사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 또는 바이사이클릭 탄화수소 고리이다. 상기 사이클로알킬 고리는 1개 이상의 이중 결합을 임의로 함유할 수 있으며 (예를 들어 사이클로알케닐, 예컨대 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐 기), 여기서 분자의 나머지와 상기 고리 사이의 결합이 상기 고리의 임의의 탄소 원자에서 있을 수 있으며, 이는 포화 또는 불포화일 수 있다.

[0062] 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 정의에 사용된 용어 "4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 헤테로사이클릭 고리" 또는 "4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리" 또는 "5- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리"에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 포화 또는 부분 불포화, 모노-, 비- 또는 폴리-사이클릭 질소 원자-함유 고리를 의미하는 것으로 이해되며, 상기 질소 원자는 분자의 나머지와 상기 헤테로사이클릭 고리의 부착 지점이다. 상기 질소 원자-함유 고리는 임의로, O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR' (여기서, R'는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, -C(=O)-(C₁-C₆-알킬) 또는 -C(=O)-(C₁-C₆-사이클로알킬)을 나타냄)로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자-함유 기를 추가로 함유한다. 특히, 비제한적으로, 상기 질소 원자-함유 고리는 4-원 고리, 예컨대 아제티딘 고리, 또는 5-원 고리, 예컨대 피롤리딘 고리, 또는 6-원 고리, 예컨대 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐 고리, 또는 7-원 고리, 예컨대 디아제파닐 고리, 또는 8-, 9- 또는 10-원 고리, 예컨대 각각 사이클로헵타미닐, 사이클로옥타미닐 또는 사이클로노닐아미닐 고리일 수 있으며; 임의의 상기 언급된 질소 원자-함유 고리는 O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR' (여기서, R'는 상기 정의된 바와 같음)으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자-함유 기를 추가로 함유할 수 있음을 반복한다. 상기 언급된 바와 같이, 상기 질소 원자-함유 고리는 예를 들어 바이사이클릭, 예컨대, 비제한적으로 5,5-원 고리, 예를 들어 헥사하이드로사이클로펜타 [c]피롤-2(1H)-일 고리, 또는 5,6-원 바이사이클릭 고리, 예를 들어 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일 고리일 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 상기 질소 원자-함유 고리는 부분 불포화일 수 있고, 즉 이것은 예를 들어 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 2,5-디하이드로-1H-피롤, 4H-[1,3,4]티아디아지닐, 4,5-디하이드로옥사졸릴 또는 4H-[1,4]티아지닐 고리, 또는 이것은 예를 들어 벤조-융합될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 예를 들어 디하이드로이소퀴놀리닐 고리일 수 있다.

[0063] 용어 "3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬"은 바람직하게는, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 탄소 원자, 및 C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR'로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자-함유 기를 함유하는 포화 또는 부분 불포화, 1가, 모노- 또는 바이사이클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 이해되고, 여기서 R'는 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, -C(=O)-(C₁-C₆-알킬) 또는 -C(=O)-(C₁-C₆-사이클로알킬)을 나타내는 것으로 이해된다. 특히, 상기 고리는 2, 3, 4 또는 5개의 탄소 원자, 및 하나 이상의 상기 언급된 헤테로원

자-함유 기 ("3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬")를 함유할 수 있고, 보다 특히 상기 고리는 4 또는 5개의 탄소 원자, 및 하나 이상의 상기 언급된 헤테로원자-함유 기 ("5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬")를 함유할 수 있다. 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 예를 들어, 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 고리, 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 트리티아닐 또는 키누클리디닐 기이다. 임의로, 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 1개 이상의 이중 결합, 예를 들어 4H-피라닐, 2H-피라닐, 3H-디아지리닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, [1,3]디옥솔릴, 4H-[1,3,4]티아디아지닐, 2,5-디하이드로푸라닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 2,5-디하이드로티오펜, 2,3-디하이드로티오펜, 4,5-디하이드로옥사졸릴 또는 4H-[1,4]티아지닐 기를 함유할 수 있거나, 또는 이것은 벤조 융합될 수 있다.

[0064] 용어 "아릴"은 바람직하게는, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 탄소 원자 (C_6-C_{14} -아릴" 기), 특히 6개의 탄소 원자 (C_6 -아릴" 기)를 갖는 1가, 방향족 또는 부분 방향족, 모노- 또는 비- 또는 트리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 페닐 기 또는 비페닐 기, 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 고리 (C_9 -아릴" 기), 예를 들어 인다닐 또는 인데닐 기, 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 고리 (C_{10} -아릴" 기), 예를 들어 테트라리닐, 디하이드로나프틸 또는 나프틸 기, 또는 13개의 탄소 원자 (C_{13} -아릴" 기)를 갖는 고리, 예를 들어 플루오레닐 기, 또는 14개의 탄소 원자 (C_{14} -아릴" 기)를 갖는 고리, 예를 들어 안트라닐 기를 의미하는 것으로 이해된다.

[0065] 용어 "헤테로아릴"은 바람직하게는, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리 원자 ("5- 내지 14-원 헤테로아릴" 기), 특히 5 또는 6 또는 9 또는 10개의 원자를 갖고, 동일하거나 상이할 수 있는, 예컨대 산소, 질소 또는 황인 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 1가, 방향족, 모노- 또는 바이사이클릭 방향족 고리계를 의미하는 것으로 이해되며, 이것은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있고, 또한 각 경우에 벤조축합될 수 있다. 특히, 헤테로아릴은 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아-4H-피라졸릴 등, 및 그의 벤조 유도체, 예컨대 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴 등; 또는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐 등, 및 그의 벤조 유도체, 예컨대 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐 등; 또는 아조시닐, 인돌리지닐, 퓨리닐 등, 및 그의 벤조 유도체; 또는 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프토피리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크산테닐 또는 옥세피닐 등으로부터 선택된다. 보다 특히, 헤테로아릴은 피리디닐, 벤조푸라닐, 벤조이속사졸릴, 인다졸릴, 퀴나졸리닐, 티에닐, 퀴놀리닐, 벤조티에닐, 피라졸릴 또는 푸라닐로부터 선택된다.

[0066] 용어 "알킬렌"은 바람직하게는, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 탄화수소 쇠 (또는 "테더(tether)"), 즉, 임의로 치환된 $-CH_2-$ ("메틸렌" 또는 "1-원 테더" 또는 예를 들어 $-C(Me)_2-$), $-CH_2-CH_2-$ ("에틸렌", "디메틸렌" 또는 "2-원 테더"), $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("프로필렌", "트리메틸렌" 또는 "3-원 테더"), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("부틸렌", "테트라메틸렌" 또는 "4-원 테더"), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("펜틸렌", "펜타메틸렌" 또는 "5-원 테더") 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("헥실렌", "헥사메틸렌" 또는 "6-원 테더") 기를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 상기 알킬렌 테더는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 탄소 원자, 보다 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는다.

[0067] 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 " C_1-C_6 -알킬", " C_1-C_6 -할로알킬", " C_1-C_6 -알콕시" 또는 " C_1-C_6 -할로알콕시"의 정의의 기재에 사용된 바와 같은 용어 " C_1-C_6 "은 1 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 용어 " C_1-C_6 "이 그에 포함된 임의의 하위 범위, 예를 들어 C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; 특히 C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; 보다 특히 C_1-C_4 ; " C_1-C_6 -할로알킬" 또는 " C_1-C_6 -할로알콕시"의 경우에 보다 더 특히 C_1-C_2 로 해석될 수 있음이 또한 이해된다.

[0068] 유사하게, 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 " C_2-C_6 -알케닐" 및 " C_2-C_6 -알키닐"의 정의의 기재에 사용된 바와 같은 용어 " C_2-C_6 "은 2 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기 또는 알키닐 기를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 용어 " C_2-C_6 "은 그에 포함된 임의의 하위 범위, 예를 들어

C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; 특히 C₂-C₃으로 해석될 수 있음이 또한 이해된다.

[0069] 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 본원 전반에 걸쳐, 예를 들어 "C₃-C₆-사이클로알킬"의 정의의 기재에 사용된 바와 같은 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 제한된 수의 탄소 원자, 즉 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 용어 "C₃-C₆"이 그에 포함된 임의의 하위 범위, 예를 들어 C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; 특히 C₃-C₆으로 해석될 수 있음이 이해된다.

[0070] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이탈기"는 화학 반응에서 그와 결합 전자를 취해 안정한 종으로 대체되는 원자 또는 원자의 그룹을 가리킨다. 바람직하게는, 이탈기는 할로, 특히 클로로, 브로모 또는 요오도, 메탄설폰닐옥시, p-톨루엔설폰닐옥시, 트리플루오로메탄설폰닐옥시, 노나플루오로부탄설폰닐옥시, (4-브로모벤젠)설폰닐옥시, (4-니트로벤젠)설폰닐옥시, (2-니트로벤젠)설폰닐옥시, (4-이소프로필벤젠)설폰닐옥시, (2,4,6-트리아이소프로필벤젠)설폰닐옥시, (2,4,6-트리메틸벤젠)설폰닐옥시, (4-tert부틸벤젠)설폰닐옥시, 벤젠설폰닐옥시, 및 (4-메톡시벤젠)설폰닐옥시를 포함하는 기로부터 선택된다.

[0071] 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들어 본 발명의 화학식의 화합물의 치환체의 정의에서 용어 "1회 이상"은 "1, 2, 3, 4 또는 5회, 특히 1, 2, 3 또는 4회, 보다 특히 1, 2 또는 3회, 보다 더 특히 1 또는 2회"를 의미하는 것으로 이해된다.

[0072] 복수 형태의 용어 화합물들, 염들, 다형체들, 수화물들, 용매화물들 등이 본원에서 사용되는 경우, 이들은 또한 단일 화합물, 염, 다형체, 이성체, 수화물, 용매화물 등을 의미하는 것으로 이해된다.

[0073] 본 발명의 화합물은 목적하는 다양한 치환체의 위치 및 특성에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있고, 비대칭 중심이 하나인 경우 라세미 혼합물이, 비대칭 중심이 여러 개인 경우 부분입체이성체 혼합물이 생성된다. 특정 경우에, 비대칭은 또한 주어진 결합, 예를 들어 명시된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리와 인접하는 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 존재할 수 있다.

[0074] 고리 상의 치환체는 또한 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수 있다. 이러한 모든 배위 (거울상이성체 및 부분입체이성체 포함)는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0075] 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 제공하는 화합물이다. 분리된, 순수한 또는 부분적으로 정제된 본 발명의 화합물의 이성체 및 입체이성체 또는 라세미 또는 부분입체이성체 혼합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 당업계에 공지된 표준 기술로 달성될 수 있다.

[0076] 광학 이성체는 통상적인 공정에 따른 라세미 혼합물의 분할, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용한 부분입체이성체 염의 형성 또는 공유결합 부분입체이성체의 형성에 의해 수득할 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포설포산이다. 부분입체이성체의 혼합물은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그의 물리적 및/또는 화학적 차이를 기초로 그의 개별 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 이어서, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성체 염으로부터 유리된다. 광학 이성체의 분리를 위한 다른 공정은, 거울상이성체의 분리를 최대화하도록 최적으로 선택된, 통상적인 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는, 키랄 크로마토그래피 (예를 들어, 키랄 HPLC 칼럼)의 사용을 포함한다. 적합한 키랄 HPLC 칼럼은 디아셀(Diacel)에서 제작된 것, 예를 들어 많은 다른 것들 중 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ이며, 모두 통상적으로 선택가능하다. 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는 효소적 분리가 또한 유용하다. 본 발명의 광학 활성 화합물은 또한 광학 활성 출발 물질을 이용하는 키랄 합성에 의해 수득할 수 있다.

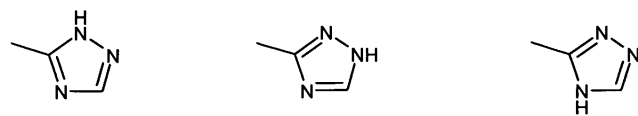
[0077] 서로 상이한 유형의 이성체를 구별하기 위해, 문헌 [IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)]을 참조한다.

[0078] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포함한다. 여기에서 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체라는 것은 본 발명에 따른 화합물내 적어도 하나의 원자가 원자 번호는 같지만 자연에서 보통 또는 주로 발생하는 원자 질량과 원자 질량이 다른 또 다른 원자로 교환된 화합물로 이해하면 된다. 본 발명에 따른 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예로서는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 예컨대 ²H (중수소), ³H (삼중수소), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I 및 ¹³¹I를 들 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 특정 동위원소 변형체, 특히 하나 이상의

방사성 동위원소가 도입된 것이, 예를 들어, 체내 활성 화합물 분포 또는 작용 기전을 조사하는데 유리할 수 있다; 이를 위해 비교적 용이한 제조성 및 검출성으로 인해, ^3H 또는 ^{14}C 동위원소로 표지된 화합물이 특히 적합하다. 또한 화합물의 대사 안정성, 예를 들어 체내 반감기 연장 또는 필요한 활성 용량 감소의 결과로, 동위원소, 예를 들어 중수소의 도입이 특정 치료 혜택을 가져다 줄 수 있으며, 따라서 특정 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 특정 시약의 상응하는 동위원소 변형체를 사용하여 당업자들에게 공지된 방법, 예를 들어 후술하는 방법 및 수행 실시예에 기술된 방법으로 제조될 수 있다.

[0079] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 입체이성체를 단일 입체이성체로서, 또는 임의의 비의 상기 입체이성체의 임의의 혼합물로서 포함한다. 본 발명의 화합물의 단일 입체이성체, 예를 들어 단일 거울상이성체 또는 단일 부분입체이성체의 단리는 임의의 적합한 최신 기술 방법, 예컨대 크로마토그래피, 특히 예를 들어 키랄 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다.

[0080] 또한, 본 발명의 화합물은 호변이성체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기로서 피라졸 모이어티를 함유하는 본 발명의 임의의 화합물은 예를 들어 1H 호변이성체 또는 2H 호변이성체, 또는 심지어 임의의 양의 상기 두 호변이성체의 혼합물로서 존재할 수 있거나, 또는 트리아졸 모이어티를 함유하는 화합물은 예를 들어 1H 호변이성체, 2H 호변이성체 또는 4H 호변이성체, 즉:



[0081] 1H-호변이성질체 2H-호변이성질체 4H-호변이성질체 ,

[0082] 또는 심지어 임의의 양의 상기 ^1H , ^2H 및 ^4H 호변이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0083] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 호변이성체를 단일 호변이성체로서, 또는 임의의 비의 상기 호변이성체의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0084] 또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 1개 이상의 질소가 산화된 것으로 정의된 N-옥사이드로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 N-옥사이드를 포함한다.

[0085] 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 유용한 형태, 예컨대 대사물, 수화물, 용매화물, 전구약물, 염, 특히 약학상 허용되는 염, 및 공-침전물에 관한 것이다.

[0086] 본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은 예를 들어 화합물의 결정 격자의 구조 요소로서 특정 극성 용매, 특히 물, 메탄올 또는 에탄올을 함유한다. 극성 용매, 특히 물의 양은 화학량론적 비 또는 비-화학량론적 비로 존재할 수 있다. 화학량론적 용매화물, 예를 들어 수화물의 경우에, 각각 헤미-, (세미-), 모노-, 세스퀴-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타- 등의 용매화물 또는 수화물이 가능하다. 본 발명은 모든 이러한 수화물 또는 용매화물을 포함한다.

[0087] 또한, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 예를 들어 유리 염기로서, 또는 유리 산으로서, 또는 쯔비터이온으로서 존재할 수 있거나, 염 형태로 존재할 수 있다. 상기 염은 통상적으로 약학학에 사용되는 임의의 염, 유기 또는 무기 부가염, 특히 임의의 약학상 허용되는 유기 또는 무기 부가염일 수 있다.

[0088] 용어 "약학상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비-독성의 무기 또는 유기산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.

[0089] 본 발명의 화합물의 적합한 약학상 허용되는 염은 예를 들어 쇠 또는 고리에 질소 원자를 보유하는, 예를 들어 충분히 염기성인, 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 이황산, 인산 또는 질산과의 산 부가염, 또는 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 아세트아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 캄포르산, 신남산, 사이클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 3-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 과황산, 3-페닐프로피온산, 피크르산, 피발산, 2-하이드록시에탄설포네이트, 이타콘산, 설패산, 트리플루오로메탄설포산, 도데실황산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 파라-톨루엔설포산, 메탄설포산, 2-나프탈렌설포산, 나프탈린디설포산, 캄포르설포산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 설포살리실산, 헤미황산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수

있다.

[0090] 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 또 다른 적합한 약학상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염, 또는 생리학상 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와 염, 예를 들어 N-메틸-글루카민, 디메틸-글루카민, 에틸-글루카민, 리신, 디사이클로헥실아민, 1,6-헥사디아민, 에탄올아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 트리스-하이드록시-메틸-아미노메탄, 아미노프로판디올, 소바크-염기, 1-아미노-2,3,4-부탄트리올과의 염이다. 또한, 염기성 질소 함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 설페이트; 및 디아릴 설페이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다.

[0091] 당업자는 또한, 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법들 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 별법으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

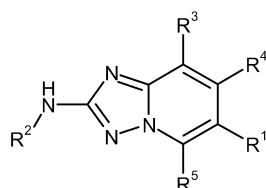
[0092] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0093] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "생체내 가수분해성 에스테르"는 카르복시 또는 하이드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르, 예를 들어 인간 또는 동물의 신체에서 가수분해되어 모 산 또는 알콜을 생성하는 약학상 허용되는 에스테르를 의미하는 것으로 이해된다. 카르복시 기에 적합한 약학상 허용되는 에스테르는, 예를 들어 알킬, 사이클로알킬 및 임의로 치환된 페닐알킬, 특히 벤질 에스테르, C₁-C₆ 알콕시메틸 에스테르, 예를 들어 메톡시메틸, C₁-C₆ 알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들어 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르, C₃-C₈ 사이클로알콕시-카르보닐옥시-C₁-C₆ 알킬 에스테르, 예를 들어 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예를 들어 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 C₁-C₆-알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르, 예를 들어 1-메톡시카르보닐옥시에틸을 포함하고, 본 발명의 화합물의 임의의 카르복시 기에서 형성될 수 있다.

[0094] 하이드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르 및 [알파]-아실옥시알킬 에테르, 및 에스테르의 생체내 가수분해의 결과로 모 하이드록시기를 생성하는 관련 화합물을 포함한다. [알파]-아실옥시알킬 에테르의 예는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시메톡시를 포함한다. 하이드록시를 위한 생체내 가수분해성 에스테르 형성 기의 선택은 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (알킬 카르보네이트 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 에스테르를 포함한다.

[0095] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 형태 또는 다형체를 단일 다형체로서, 또는 임의의 비의 하나 초과 다형체의 혼합물로서 포함한다.

[0096] 제1 측면에 따라, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물을 포함한다:



(I)

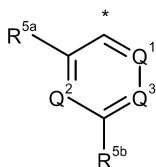
[0097]

[0098] 상기 식에서,

[0099] R¹은 페닐 또는 피리딜 기를 나타내고,

[0100] - 이는 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^{6,7}$, $-NR^{6,7}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^{6,7}$, R^6-S- , $R^6-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0101] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

$$[0102] \quad R^2 =$$


[0103] R^{5b} 기를 나타내고;

[0104] 여기서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

[0105] O^1 은 N, CH, C-(C₁-C₆-알킬), C-(C₁-C₆-알콕시), C-할로로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0106] Q^2 는 N, CH, CR^{5b} 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0107] O^3 은 N, CH, CR^{5b} 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0108] R^{5a}는 할로-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0109] R^{5b}는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0110] R³은 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시-, 아미노-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-, 할로-C₁-C₄-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, C₂-C₆-알케닐-, C₂-C₆-알키닐-, 할로-C₂-C₆-알케닐-, 할로-C₂-C₆-알키닐-, C₃-C₆-사이클로알킬-, 또는 할로-C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0111] R⁴는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시-, 아미노-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-, 할로-C₁-C₄-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-, C₂-C₆-알케닐-, C₂-C₆-알키닐-, 할로-C₂-C₆-알케닐-, 할로-C₂-C₆-알키닐-, C₃-C₆-사이클로알킬-, 또는 할로-C₃-C₆-사이클로알킬-을 포함한다.

C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0112] R⁵는 수소 원자를 나타내고;

[0113] R⁶은 C₃-C₆-사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-사이클로알킬)-, -(CH₂)_q-(3- 내지 10-원 헤테로사이클릴)-, -(CH₂)_q-아릴, 또는 -(CH₂)_q-헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0114] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, 할로-C₁-C₆-알콕시-, 하이드록시-C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, 할로-C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬-, R⁸-(C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-, R⁸-(C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬)-O-, 아릴-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0115] R⁷은 수소 원자, C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0116] R⁸은 수소 원자 또는 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬- 기를 나타내고,

[0117] 여기에서 상기 C₁-C₆-알킬- 또는 C₃-C₆-사이클로알킬-은 할로-, 하이드록시-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)R⁷, -N(C₁-C₃-알킬)-C(=O)OR⁷, C₁-C₃-알킬-, R⁷-S(=O)₂-, C₁-C₃-알콕시-, 할로-C₁-C₃-알콕시- 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0118] n, m, p는 서로 독립적으로 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타내고;

[0119] q는 0, 1, 2 또는 3의 정수를 나타낸다.

[0120] 상기에서 정의된 바와 같이, R¹은 치환된 페닐 또는 피리딜 기를 나타낸다. 바람직하게는, R¹은 치환된 페닐 기를 나타낸다.

[0121] 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0122] R¹이 페닐 기를 나타내고,

[0123] - 이는 R⁶-(C₁-C₆-알콕시)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0124] - 할로-, C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는

[0125] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0126] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

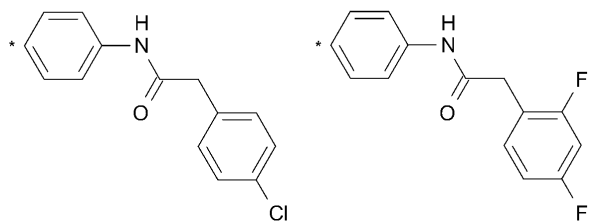
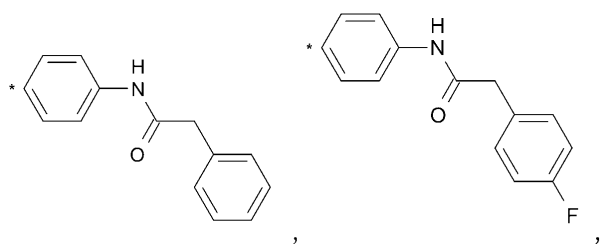
[0127] R¹이 페닐 기를 나타내고,

- [0128] - 이는 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- [0129] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $C_1-C_6\text{-알콕시-}$, 하이드록시- $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0130] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0131] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0132] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0133] - 이는 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- [0134] - 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $C_1-C_6\text{-알콕시-}$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0135] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0136] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0137] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0138] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- [0139] - 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $C_1-C_6\text{-알콕시-}$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0140] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0141] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0142] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0143] - 이는 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- [0144] - 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $C_1-C_6\text{-알콕시-}$ 기로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0145] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0146] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0147] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0148] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;
- [0149] - 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, $C_1-C_6\text{-알콕시-}$ 기로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0150] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0151] 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0152] R^1 이 페닐 기를 나타내고,

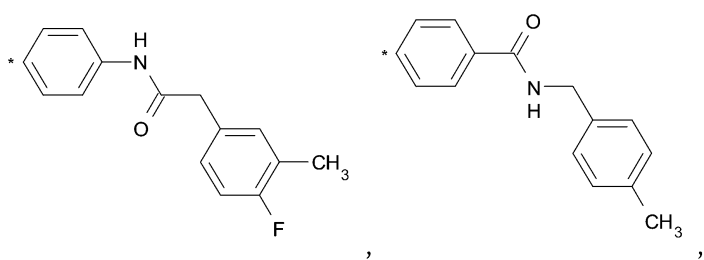
- [0153] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$ 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고,
- [0154] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0155] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0156] 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0157] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0158] - 이는 $-C(=O)N(H)R^6$ 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고,
- [0159] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0160] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0161] 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0162] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0163] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$ 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고,
- [0164] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- 기로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0165] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0166] 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0167] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0168] - 이는 $-C(=O)N(H)R^6$ 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고,
- [0169] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- 기로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0170] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0171] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0172] R^1 이 페닐 기를 나타내고,
- [0173] - 이는 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 파라 위치에서 $-N(H)C(=O)R^6$ 으로 치환되고;
- [0174] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0175] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0176] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0177] R^1 이 페닐 기를 나타내고,

- [0178] - 이는 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 파라 위치에서 $-C(=O)N(H)R^6$ 으로 치환되고;
- [0179] - 할로-, 하이드록시-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0180] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0181] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0182] R^1 이 페닐 기를 나타내고, 이는 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이, 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-C(=O)R^6$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, R^6-S- , $R^6-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 파라-치환되고:
- [0183] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0184] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0185] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0186] R^1 이 페닐 기를 나타내고, 이는 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이, 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 $R^6-(C_1-C_6\text{-알콕시})-$, R^6-O- , $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 파라-치환되고;
- [0187] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0188] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0189] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0190] R^1 이 페닐 기를 나타내고, 이는 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이, 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 파라-치환되고;
- [0191] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0192] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0193] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0194] R^1 이 페닐 기를 나타내고, 이는 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이, 페닐 기의 나머지 분자와의 결합 지점에 대해 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 파라-치환되고;
- [0195] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- 기로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0196] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0197] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

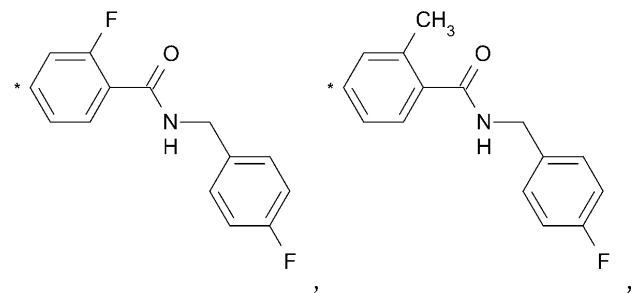
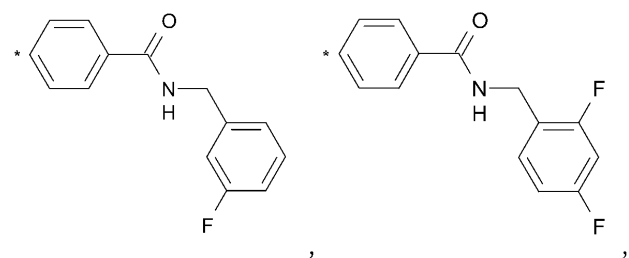
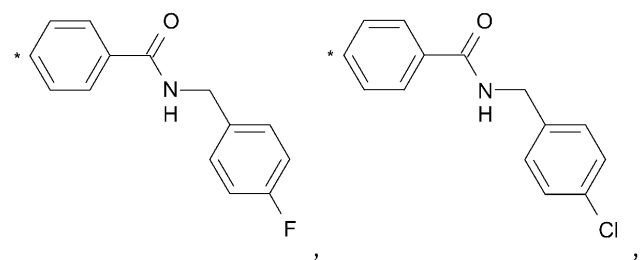
[0198] R¹이



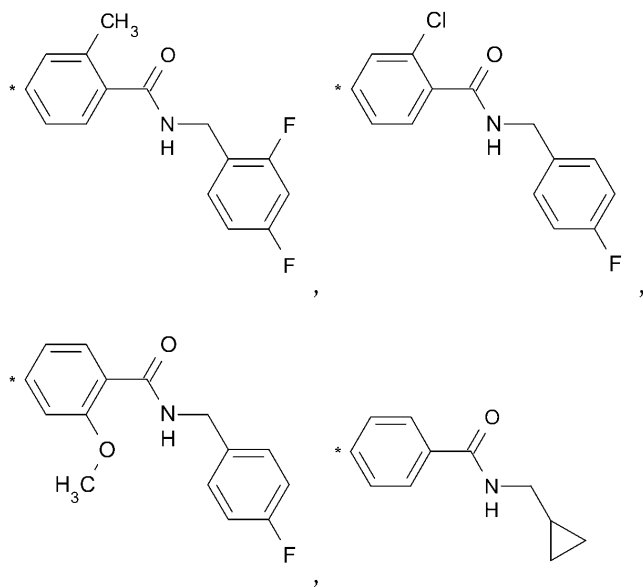
[0199]



[0200]



[0201]



[0202]

[0203]

로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0204]

여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내는

[0205]

화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0206]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0207]

Q^1 이 CH, C-(C₁-C₆-알킬), C-(C₁-C₆-알콕시), C-할로로부터 선택되는 기를 나타내는

[0208]

화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0209]

바람직하게는, Q^1 은 CH를 나타낸다.

[0210]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0211]

Q^2 가 N, CH, C-R^{5c}로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0212]

여기에서 R^{5c}는 할로-, 시아노-, C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸로 구성된 기로부터 선택되는

[0213]

화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0214]

바람직하게는, Q^2 는 CH를 나타낸다.

[0215]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0216]

Q^3 이 N, CH, C-R^{5c}로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0217]

여기에서 R^{5c}는 할로-, 시아노-, C₁-C₆-알킬-, C₁-C₆-알콕시-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸로 구성된 기로부터 선택되는

[0218]

화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0219]

바람직하게는, Q^3 은 CH 또는 N을 나타낸다.

[0220]

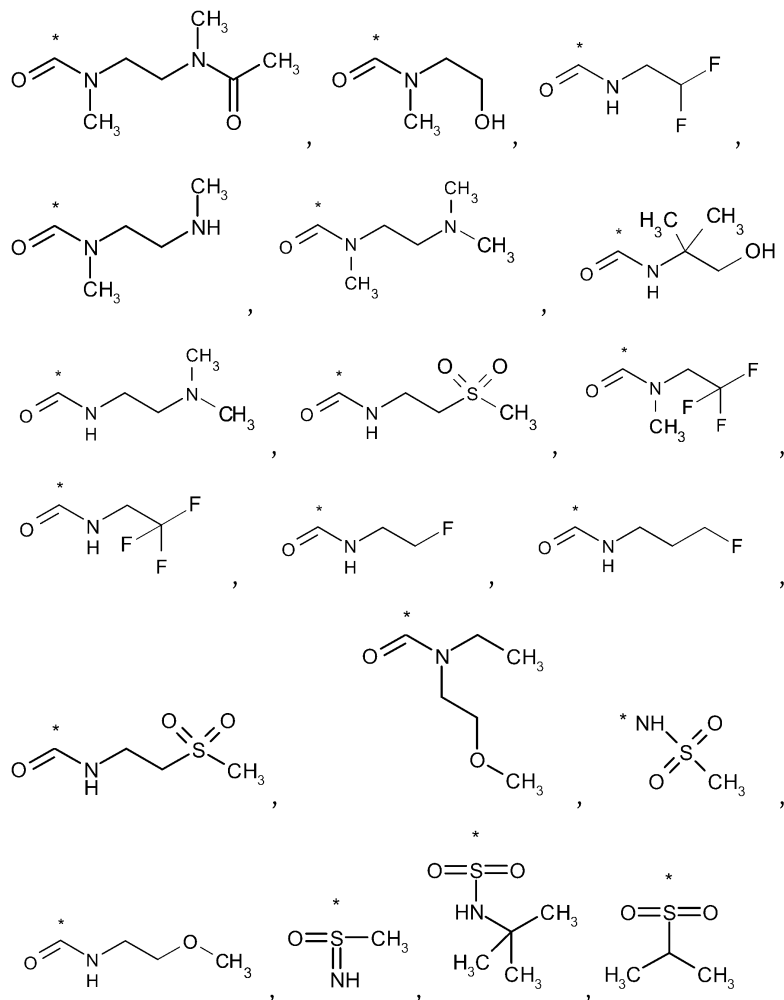
다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 Q^1 및 Q^2 가 CH를 나타내고, Q^3 은 CH 또는 N을 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

- [0221] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^3 이 수소 원자, 할로-, 하이드록시-, C_1 - C_4 -알킬-, 할로- C_1 - C_4 -알킬-, 또는 C_1 - C_4 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0222] 바람직하게는, R^3 은 수소를 나타낸다.
- [0223] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^4 가 수소 원자, 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬- 또는 C_1 - C_6 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0224] 바람직하게는, R^4 는 수소를 나타낸다.
- [0225] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^3 및 R^4 가 수소를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0226] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, R^8 -(C_1 - C_6 -알콕시)-, R^8 -O-, R^8 -S-, R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0227] 바람직하게는, R^{5a} 는 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, (C_3 - C_6 -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택된다.
- [0228] 더욱 바람직하게는, R^{5a} 는 F-, 메틸-, 메톡시-, 에톡시-, n-프로폭시-, 이소-프로폭시-, 사이클로프로필-O-, 사이클로프로필-CH₂-O-, CH₃-O-CH₂CH₂-O-, CHF₂-O-, CF₃-O-, CF₃CH₂-O-로부터 선택된다.
- [0229] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 C_1 - C_6 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0230] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 C_1 - C_3 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0231] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 할로- C_1 - C_6 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0232] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 할로- C_1 - C_3 -알콕시- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0233] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5a} 가 (C_3 - C_6 -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O- 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0234] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 할로-, 시아노-, 니트로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬-, 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O R^8 , -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 , -NR⁸ R^7 , -NR⁷ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷) R^8 로부터 선택되는 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0235] 바람직하게는, R^{5b} 는 할로-, 시아노-, -NR⁷ R^7 , C_1 - C_6 -알콕시-, -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -C(=O)N(H) R^8 ,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^7$, $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})-$, $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, 하이드록시- C_4-C_6 -알킬-, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_6$ 로부터 선택된다.

[0236]

더욱 바람직하게는, R^{5b}는 플루오로-, 시아노-, 메톡시-, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)N(C₂H₅)₂, -C(=O)N(CH₃)(C₂H₅), -C(=O)NH(C₂H₅), -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)NH(C(CH₃)₃), -C(=O)NH(CH₂CH₂OH), -C(=O)NH(CH₂CH₂F), -C(=O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(=O)NH(CH₂CH₂OCH₂CH₃), -C(=O)NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -C(=O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -C(=O)NH(CH₂CF₃), -S(=O)CH₃, (CH₃)S(=O)₂-, (C₂H₅)S(=O)₂-, -N(H)C(=O)CH₃,



[0237]

으로부터 선택되고,

[0238]

여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내는

[0239]

화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0240]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b}가 -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸로부터 선택되는 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0241]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b}가 -C(=O)N(H)R⁸ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0242]

다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b}가 -C(=O)NR⁸R⁷기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0243]

- [0244] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 $R^8-S(=O)-$ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0245] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 $R^8-S(=O)_2-$ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0246] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0247] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 $-C(=O)N(H)R^7$ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0248] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^{5b} 가 $R^7-S(=O)_2-$ 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0249] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0250] R^6 이 C_3-C_6 -사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -사이클로알킬), $-(CH_2)_q-(3$ - 내지 10-원 헤테로사이클릴), $-(CH_2)_q$ -아릴, 또는 $-(CH_2)_q$ -헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0251] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬- 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;
- [0252] q는 1 또는 2인
- [0253] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0254] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0255] R^6 이 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -사이클로알킬), $-(CH_2)_q-(3$ - 내지 10-원 헤테로사이클릴), $-(CH_2)_q$ -아릴, 또는 $-(CH_2)_q$ -헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0256] 여기에서 상기 기는 할로-, C_1-C_6 -알킬- 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;
- [0257] q는 0 또는 1인
- [0258] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0259] C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 바람직하게는 사이클로프로필- 기이고; 아릴- 기는 바람직하게는 페닐- 기이며; 헤테로아릴- 기는 바람직하게는 피리딜- 기이다.
- [0260] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0261] R^6 이 $-(CH_2)-(C_3-C_6$ -사이클로알킬), $-(CH_2)$ 아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0262] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬- 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0263] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0264] C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 바람직하게는 사이클로프로필- 기이고; 아릴- 기는 바람직하게는 페닐- 기이다.
- [0265] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

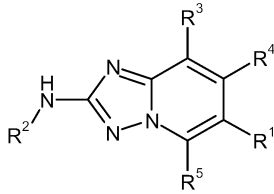
- [0266] R^6 이 $-CH_2-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})$ 또는 $-CH_2\text{-아릴}$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0267] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬}$ -, 할로- $C_1-C_6\text{-알킬}$ -, 할로- $C_1-C_6\text{-알콕시}$ - 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0268] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0269] $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$ - 기는 바람직하게는 사이클로프로필- 기이고; 아릴- 기는 바람직하게는 페닐- 기이다.
- [0270] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0271] R^6 이 $-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})$, $-(CH_2)\text{-아릴}$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0272] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬}$ - 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0273] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0274] $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$ - 기는 바람직하게는 사이클로프로필- 기이고; 아릴- 기는 바람직하게는 페닐- 기이다.
- [0275] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0276] R^6 이 $-(CH_2)\text{-아릴}$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0277] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬}$ - 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0278] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0279] 아릴- 기는 바람직하게는 페닐- 기이다.
- [0280] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0281] R^6 이 $-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0282] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬}$ - 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0283] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0284] $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$ - 기는 바람직하게는 사이클로프로필- 기이다.
- [0285] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0286] R^6 이 $-(CH_2)\text{-페닐}$, $-(CH_2)\text{-사이클로프로필}$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;
- [0287] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬}$ - 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;
- [0288] q는 0 또는 1인
- [0289] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0290] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^7 이 수소 원자, 또는 $C_1-C_6\text{-알킬}$ -을 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0291] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 R^7 이 수소 원자, 또는 $C_3-C_6\text{-사이클로알킬}$ - 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

- [0292] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0293] R^8 이 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고,
- [0294] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3\text{-알킬-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-알콕시-}$, 할로- $C_1-C_3\text{-알콕시-}$ 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0295] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0296] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0297] R^8 이 수소 원자 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고,
- [0298] 여기에서 상기 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3\text{-알킬-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-알콕시-}$, 할로- $C_1-C_3\text{-알콕시-}$ 로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0299] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0300] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0301] R^8 이 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고,
- [0302] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 기는 할로-, $C_1-C_3\text{-알킬-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-알콕시-}$, 할로- $C_1-C_3\text{-알콕시-}$ 기로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0303] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0304] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0305] R^8 이 수소 원자 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고,
- [0306] 여기에서 상기 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 할로-, $C_1-C_3\text{-알킬-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-알콕시-}$, 할로- $C_1-C_3\text{-알콕시-}$ 로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0307] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0308] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은
- [0309] R^8 이 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 기를 나타내고,
- [0310] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 기는 할로-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되는
- [0311] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0312] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 n 이 0, 1 또는 2의 정수를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0313] 바람직하게는, n 은 0 또는 1을 나타낸다.
- [0314] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 q 가 0, 1 또는 2의 정수를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0315] 바람직하게는, q 는 1 또는 2를 나타낸다.

[0316] 더욱 바람직하게는, q는 1이다.

[0317] 본 발명은 또한 후술하는 바람직한 구체예의 임의 조합에 관한 것으로 이해되어야 한다. 조합의 일부 예는 이하에 주어진다. 그러나, 본 발명은 이들 조합으로만 한정되지 않는다.

[0318] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



(I)

[0319]

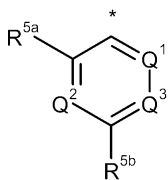
[0320] 상기 식에서,

[0321] R^1 은 페닐 기를 나타내고,

[0322] - 이는 R^6 -(C_1 - C_6 -알콕시)-, R^6 -O-, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0323] - 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$ 로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0324] R^2 는



[0325] 기를 나타내고;

[0326] 여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

[0327] R^{5a} 는 할로-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬-, R^8 -(C_1 - C_6 -알콕시)-, R^8 -O-, R^8 -S-, R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -사이클로알킬)-(CH₂)_n-O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0328] R^{5b} 는 할로-, 시아노-, 니트로-, C_1 - C_6 -알킬-, 할로- C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, 할로- C_1 - C_6 -알콕시-, R^8 -O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-NR^8R^7$, $-NR^7R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0329] Q^1 은 CH, C-(C_1 - C_6 -알킬), C-(C_1 - C_6 -알콕시), C-할로로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0330] Q^2 는 N, CH, C- R^{5c} 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0331] 여기에서 R^{5c} 는 할로-, 시아노-, C_1 - C_6 -알킬-, C_1 - C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로 구성된 기로부터 선택되고;

[0332] Q^3 은 N, CH, C- R^{5c} 로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0333] 여기에서 R^{5c} 는 할로-, 시아노-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로 구성된 기로부터 선택되고;

[0334] R^3 은 수소 원자, 할로-, 하이드록시-, C_1-C_4 -알킬-, 할로- C_1-C_4 -알킬-, 또는 C_1-C_4 -알콕시- 기를 나타내고;

[0335] R^4 는 수소 원자, 할로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬- 또는 C_1-C_6 -알콕시- 기를 나타내고;

[0336] R^5 는 수소 원자를 나타내고,

[0337] R^6 은 C_3-C_6 -사이클로알킬-, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})$, $-(CH_2)_q-(3\text{- 내지 } 10\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(CH_2)_q$ -아릴, 또는 $-(CH_2)_q$ -헤테로아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0338] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0339] R^7 은 수소 원자, C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0340] R^8 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고,

[0341] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)OR^7$, C_1-C_3 -알킬-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3 -알콕시-, 할로- C_1-C_3 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0342] n 은 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;

[0343] q 는 0, 1 또는 2의 정수를 나타낸다.

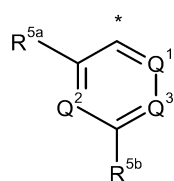
[0344] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0345] R^1 이 페닐 기를 나타내고,

[0346] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0347] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0348] R^2 는



[0349] 기를 나타내고;

[0350] 여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

[0351] Q^1 은 CH를 나타내고;

[0352] Q^2 는 CH를 나타내고;

[0353] Q^3 은 CH 또는 N을 나타내고;

[0354] R^{5a} 는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, $(C_3-C_6$ -사이클로알킬)- $(CH_2)_n$ -O-로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0355] R^{5b} 는 할로-, 시아노-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0356] R^3 , R^4 , 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고;

[0357] R^6 은 $-(CH_2)-(C_3-C_6$ -사이클로알킬) 또는 $-(CH_2)$ 아릴로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0358] 여기에서 상기 기는 할로-, 하이드록시-, 시아노-, 니트로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0359] R^7 은 수소 원자, C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0360] R^8 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고,

[0361] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3$ -알킬)- $C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3$ -알킬)- $C(=O)OR^7$, C_1-C_3 -알킬-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3 -알콕시-, 할로- C_1-C_3 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0362] n 은 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;

[0363] q 는 1 또는 2의 정수를 나타내는

[0364] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

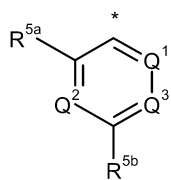
[0365] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0366] R^1 이 페닐 기를 나타내고,

[0367] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0368] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0369] R^2 는



[0370] 기를 나타내고;

[0371] 여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

[0372] Q^1 은 CH를 나타내고;

[0373] Q^2 은 CH를 나타내고;

[0374] Q^3 은 CH 또는 N을 나타내고;

[0375] R^{5a} 는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, $(C_3-C_6$ -사이클로알킬)- $(CH_2)_n$ -O-로부터 선택되는

기를 나타내고;

[0376] R^{5b} 는 할로-, 시아노-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0377] R^3 , R^4 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고;

[0378] R^6 은 $-CH_2-$ (사이클로프로필) 또는 $-CH_2-$ (페닐)로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0379] 여기에서 상기 기는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알킬-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0380] R^7 은 수소 원자, C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고;

[0381] R^8 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기를 나타내고,

[0382] 여기에서 상기 C_1-C_6 -알킬- 또는 C_3-C_6 -사이클로알킬- 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)OR^7$, C_1-C_3 -알킬-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3 -알콕시-, 할로- C_1-C_3 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0383] n 은 0 또는 1의 정수를 나타내고;

[0384] q 는 1의 정수를 나타내는

[0385] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

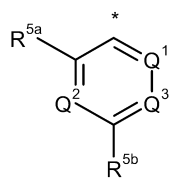
[0386] 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은

[0387] R^1 이 페닐 기를 나타내고,

[0388] - 이는 $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$ 으로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 치환되고;

[0389] - 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-로부터 선택된 치환체로 동일하거나 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0390] R^2 는



[0391] 기를 나타내고;

[0392] 여기에서, *는 상기 기의 나머지 분자와의 결합지점을 나타내고;

[0393] Q^1 은 CH를 나타내고;

[0394] Q^2 은 CH를 나타내고;

[0395] Q^3 은 CH 또는 N을 나타내고;

[0396] R^{5a} 는 할로-, C_1-C_6 -알킬-, C_1-C_6 -알콕시-, 할로- C_1-C_6 -알콕시-, $(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})-(CH_2)_n-O-$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0397] R^{5b} 는 할로-, 시아노-, C_1-C_6 -알콕시-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, R^8-

$S(=O)_2^-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0398] R^3 , R^4 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고;

[0399] R^6 은 $-CH_2-(C_3-C_6\text{-사이클로알킬})$ 또는 $-CH_2\text{-아릴}$ 로부터 선택되는 기를 나타내고;

[0400] 여기에서 상기 기는 할로-, $C_1-C_6\text{-알킬-}$, 할로- $C_1-C_6\text{-알킬-}$, 할로- $C_1-C_6\text{-알콕시-}$ 로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0401] R^7 은 수소 원자, $C_1-C_6\text{-알킬-}$ 또는 $C_3-C_6\text{-사이클로알킬-}$ 기를 나타내고;

[0402] R^8 은 수소 원자 또는 $C_1-C_6\text{-알킬-}$ 또는 $C_3-C_6\text{-사이클로알킬-}$ 기를 나타내고,

[0403] 여기에서 상기 $C_1-C_6\text{-알킬-}$ 또는 $C_3-C_6\text{-사이클로알킬-}$ 기는 할로-, 하이드록시-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-$, $C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-알킬})-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3\text{-알킬-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-알콕시-}$, 할로- $C_1-C_3\text{-알콕시-}$ 로부터 선택된 치환체로 동일하게 또는 상이하게 1회 이상 임의로 치환되고;

[0404] n은 0 또는 1의 정수를 나타내고;

[0405] q는 1의 정수를 나타내는

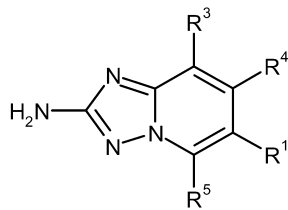
[0406] 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0407] 본 발명이 본 발명의 상기 화학식 (I)의 화합물의 임의 구체예 내의 임의 하위-조합에 관한 것으로 이해되어야 한다.

[0408] 보다 더 특히, 본 발명은 하기 본원의 실시예 섹션에 개시된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0409] 또 다른 측면에 따라서, 본 발명은 본원의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 단계를 포함하는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

[0410] 바람직한 구체예로, 본 발명은 화학식 (5)의 중간체 화합물을 화학식 (5a)의 아릴 할라이드와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다:



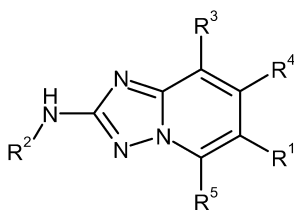
(5)

[0411]

R^2-Y

(5a)

[0412]



(I)

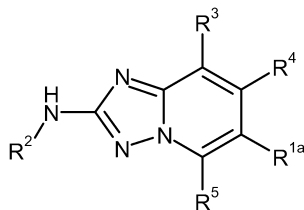
[0413]

[0414] 상기 식에서,

[0415] R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^2 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고,

[0416] Y는 할로젠 원자를 나타낸다.

[0417] 다른 바람직한 구체예로, 본 발명은 화학식 (7)의 중간체 화합물을 화학식 (7a)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공하는, 상기 화학식 (I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다:

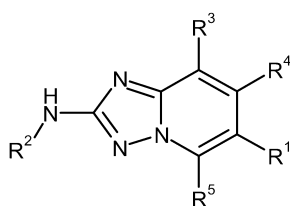


(7)

[0418]

$R^{1b}-X$

[0419] (7a)



(I)

[0420]

[0421] 상기 식에서,

[0422] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고,

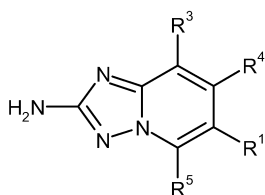
[0423] R^{1a} 는 $-NH_2$ 치환체가 결합되는 아릴 기이고,

[0424] R^{1b} 는 $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, 또는 $-S(=O)_2R^6$ 이고, 여기에서 R^6 및 R^7 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고,

[0425] X는 그를 통해 $R^{1b}-X$ 화합물 (7a)의 R^{1b} 가 예를 들어 화합물 (7)의 아릴 기 R^{1a} 에 결합된 $-NH_2$ 치환체 상에서 커플링 반응, 예컨대 아미드 커플링 반응을 통해 커플링되어 상기 X가 상기 R^{1a} 로 대체될 수 있는 적합한 작용기 (예를 들면, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ -알킬 기, 또는 할로젠 원자)이다.

[0426] 추가 측면에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물의 화학식 (I)의 제조, 특히 본원에 기재된 방법에 유용한 중간체 화합물을 포함한다. 특히, 본 발명은

[0427] a) 하기 화학식 (5)의 화합물:



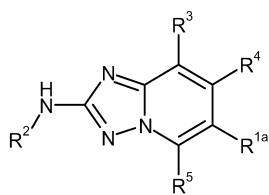
(5)

[0428]

[0429] (상기 식에서 R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음);

[0430] 및

[0431] b) 하기 화학식 (7)의 화합물:



(7)

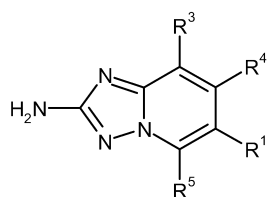
[0432]

[0433] (상기 식에서, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R¹ᵃ는 -NH₂ 치환체가 결합된 아릴 기임)

[0434] 을 포함한다.

[0435] 또 다른 측면에 따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한,

[0436] a) 하기 화학식 (5):



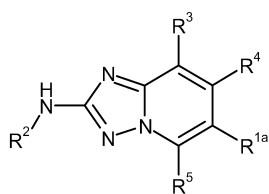
(5)

[0437]

[0438] (상기 식에서 R¹, R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음);

[0439] 또는

[0440] b) 하기 화학식 (7)의 화합물:



(7)

[0441]

[0442] (상기 식에서, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R¹ᵃ는 -NH₂ 치환체가 결합된 아릴 기임)

[0443] 의 중간체 화합물의 용도를 포함한다.

[0444] 실험 섹션

[0445] 하기 표는 본 섹션 및 실시예 섹션에서 사용된 약어를 열거한다. NMR 피크 형태는 이들이 스펙트럼에 나타나는 바와 같이 언급되며, 가능한 더 높은 차원의 효과는 고려하지 않았다.

[0446] 화합물의 명칭은 ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)]의 Autonom 2000 애드인(add-in) 또는 ACD labs의 ICS 명명 툴 12.01을 사용하여 생성하였다. 일부 경우에는, 시판 시약의 일반적으로 수용되는 명칭이 사용되었다.

[0447] **약어** **의미**

[0448]	Ac	아세틸	
[0449]	BINAP	2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸	
[0450]	Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐	
[0451]	br	브로드	
[0452]	Brett-Phos	2-(디사이클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2'-4'-6'-트리 -i-프로필-1,1'-바이페닐	
[0453]	c-	사이클로-	
[0454]	D	이중선	
[0455]	Dd	이중선의 이중선	
[0456]	DCM	디클로로메탄	
[0457]	DMAP	<i>N,N</i> -디메틸피리딘-4-아민	
[0458]	DME	1,2-디메톡시에탄	
[0459]	DIEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민	
[0460]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민	
[0461]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드	
[0462]	DMSO	디메틸 설펝사이드	
[0463]	Dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센	
[0464]	Eq	당량	
[0465]	ESI	전기분무 이온화	
[0466]	h	시간	
[0467]	hrs	시간	
[0468]	HATU	<i>N</i> [(디메틸아미노)(3 <i>H</i> [1,2,3]트리아졸로[4,5- <i>b</i>]피리딘-3-일옥시)메틸렌]- <i>N</i> -메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페 이트	
[0469]	휘니히 염기	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민	
[0470]	LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (대체 명칭: 리튬 헥사메 틸디실라자이드)	
[0471]	M	다중선	
[0472]	m.p.	℃로의 융점	
[0473]	MS	질량 분광측정법	
[0474]	MW	분자량	
[0475]	NaOtBu	소듐 <i>tert</i> -부톡사이드; 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트	
[0476]	NMP	<i>N</i> -메틸피롤리디논	
[0477]	NMR	핵자기공명분광학: 화학적 시프트(δ)가 ppm으로 주어짐.	
[0478]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)	
[0479]	Pd(dba) ₂	비스-(디벤질리덴아세톤)-팔라듐(0) 착물	
[0480]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스-(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)-클로로포름 착물	

[0481]	Pd(dppf)Cl ₂	디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)	
[0482]	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물	
[0483]	Pd-Brett-Phos-pre-cat	클로로[2-(디사이클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2'-4'-6'-트리- <i>i</i> -프로필-1,1'-바이페닐][2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II)	노에
[0484]	Pd- <i>t</i> Bu-X-Phos-pre-cat	클로로(2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-2',4',6'-트리- <i>i</i> -프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라	듐(II),
[0485]	Pd-X-Phos-pre-cat	클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리- <i>i</i> -프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐] (II) 메틸- <i>tert</i> -부틸에테르 부가물	팔라듐
[0486]	PPh ₃	트리페닐포스핀	
[0487]	P(<i>o</i> Tol) ₃	트리- <i>o</i> -톨릴포스핀	
[0488]	q	사중선	
[0489]	Quin	오중선	
[0490]	Rac	라세미	
[0491]	Rt	실온	
[0492]	r. t.	실온	
[0493]	RT	체류 시간(분)	
[0494]	s	단일선	
[0495]	sept	칠중선	
[0496]	t	삼중선	
[0497]	TBTU	<i>N</i> [(1 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-일옥시)(디메틸아미노)메틸렌]- <i>N</i> -메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트	
[0498]	TEA	트리에틸아민	
[0499]	TFA	트리플루오로아세트산	
[0500]	THF	테트라하이드로푸란	
[0501]	Ts	파라 톨루엔설포닐; (토실)	
[0502]	UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피	
[0503]	X-Phos	2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐	

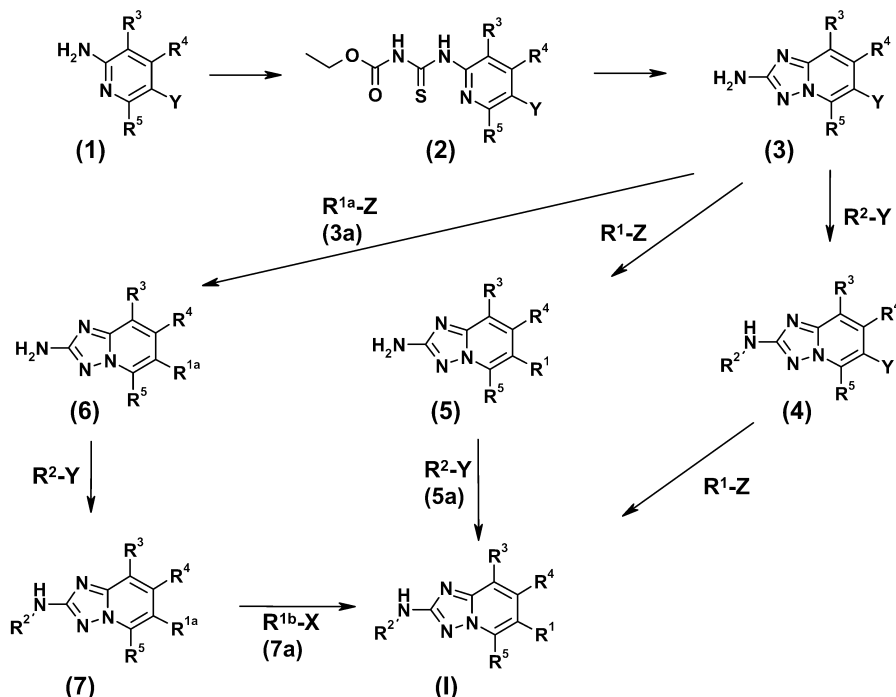
[0504] 하기 기재된 반응식 및 방법은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물로의 일반적인 합성 경로를 예시하는 것이며, 제한하려는 의도가 아니다. 반응식에 예시된 바와 같은 변환 순서를 다양한 방식으로 변경할 수 있음이 당업자에게 명백하다. 따라서, 반응식에 예시된 변환 순서는 제한하려는 의도가 아니다. 또한, 임의의 치환체, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷ 또는 R⁸의 상호전환을 예시된 변환의 전 및/또는 후에 달성할 수 있다. 이러한 변환은, 예컨대 보호기의 도입, 보호기의 절단, 작용기의 환원 또는 산화, 할로겐화, 금속화, 치환 또는 당업자에게 공지된 기타 반응일 수 있다. 이러한 변환은 치환체의 추가적 상호전환을 가능하게 하는 작용기의 도입을 포함한다. 적절한 보호기, 및 그의 도입 및 절단은 당업자에게 널리 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조). 구체적인 예

는 후속 단락에 기재되어 있다:

제1 반응식을 아래에 개략화하였다:

본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 합성

<반응식 1>



상기 반응식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, Y는 상기 정의된 바와 같은 할로젠 원자이고, Z는 R^1-Z 화합물의 R^1 이 화합물 (4)의 Y-보유 탄소 원자 상에서 커플링 반응에 의해 커플링되어 상기 Y가 상기 R^1 모이어티로 대체될 수 있는 적합한 작용기를 나타낸다. 화학식 R^2-Y 의 다수의 아릴 할라이드는 상업적으로 입수가 가능하다. 일반적 구조 $R^{1a}-Z$ 및 R^1-Z 의 시약은 예를 들어 아릴 보론산 또는 아릴 보론산 에스테르일 수 있다. 일반적 구조 $R^{1a}-Z$ 및 R^1-Z 의 다수의 이러한 시약은 또한 상업적으로 입수가 가능하다. 일반적 구조 $R^{1a}-Z$ 및 R^1-Z 의 시약은 아릴 할라이드로부터 제조할 수 있다. (예를 들어, 문헌 [K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455] 또는 [T.Graening, Nachrichten aus der Chemie, Jan 2009, 57, 34] 참조).

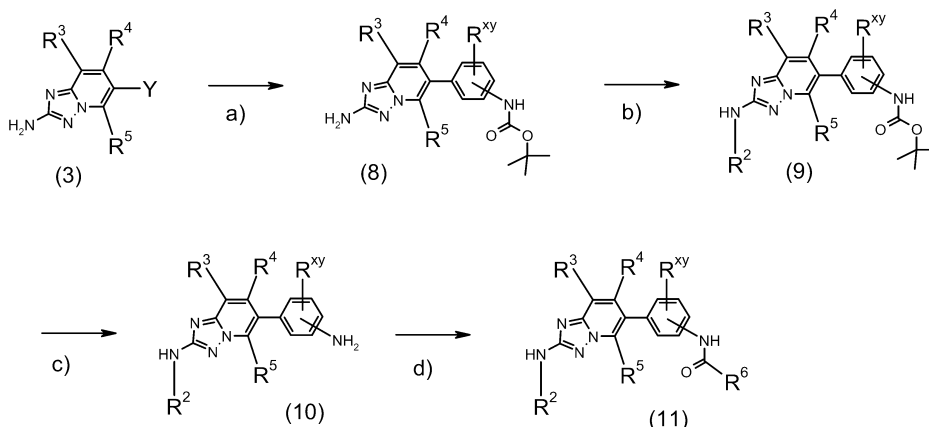
R^{1a} 는 일 단계 또는 다수 단계로 R^1 로 전환될 수 있다. 전형적으로, R^{1a} 는 보호된 아릴-아민, 특히 -아릴-NH-Boc 또는 아릴-카르복실산, [-아릴-C(O)OH] 또는 -아릴-카르복실산 에스테르 [-아릴-C(O)O-알킬]일 수 있다. 예를 들어, R^{1a} 가 $-NH_2$ 치환체가 결합된 아릴 기인 경우에, 이것은 화학식 $R^{1b}-X$ 의 화합물 (7a)과 반응할 수 있으며, 여기서 R^{1b} 는 $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$ 또는 $-S(=O)_2R^6$ (R^6 및 R^7 은 특허청구범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)이고, X는 그를 통해 $R^{1b}-X$ 화합물 (7a)의 R^{1b} 가 예를 들어 화합물 (7)의 아릴 기 R^{1a} 에 결합된 $-NH_2$ 치환체 상에서 커플링 반응, 예컨대 아마이드 커플링 반응을 통해 커플링되어 상기 X를 상기 R^{1a} 로 대체하여 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있는 적합한 작용기 (예를 들어 $-OH$, $-O-C_1-C_6$ -알킬 기 또는 할로젠 원자)이다.

화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 도시된 절차에 따라 합성될 수 있다.

당업자는 화학식 (I)의 적합한 3,4,6-치환된 5-할로-피리딘-2-일아민을 합성하기 위한 다수의 전례 방법이 있으며; 몇몇 3,4,6-치환된 5-할로-피리딘-2-일아민이 상업적으로 입수가 가능하다는 것을 인지할 것이다.

- [0513] 화학식 (1)의 적절히 치환된 5-할로-피리딘-2-일아민 중간체는 실온 내지 용매의 비점 범위의 온도, 바람직하게는 실온에서 적합한 옥시카르보닐이소티오시아네이트, 예컨대 에톡시카르보닐이소티오시아네이트와의 반응에 의해 화학식 (2)의 상응하는 중간체로 전환된다. (예를 들어, 문헌 [M. Nettekoven, B. Puellmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652] 참조).
- [0514] 화학식 (2)의 중간체는, 적합한 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에, 적합한 용매 시스템, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 또는 이러한 용매의 혼합물에서, 승온, 예를 들어 60℃에서, 적합한 시약, 예를 들어 하이드록실아민 하이드로클로라이드와의 반응에 의해 화학식 (3)의 6-할로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일아민 중간체로 전환될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [M. Nettekoven, B. Puellmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652] 참조).
- [0515] 화학식 (3)의 중간체를, 적합한 염기, 예컨대 NaOtBu 또는 탄산세슘, 및 적합한 촉매/리간드 시스템, 예컨대 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{rac-BINAP}$ 의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF, 톨루엔, DME 또는 NMP 또는 이들 용매의 혼합물에서, 실온 내지 200℃의 온도에서 적합한 아릴 할라이드, 바람직하게는 아릴 브로마이드와 반응시켜 화학식 (4)의 화합물을 수득할 수 있다. 당업자는 반응 조건, 예컨대 온도의 적절한 선택, 용매 및 촉매 시스템의 선택이 화학식 (3)의 중간체의 아미노 기에서의 바람직한 유도체화에 중요하다는 것을 인지할 것이다. 화학식 (4)의 중간체는, 적합한 촉매 시스템, 예컨대 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 및 $\text{P}(\text{oTol})_3$, 또는 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 PPh_3 , 및 적합한 염기, 예컨대 수성 탄산칼륨의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF, DME, 에탄올 또는 1-프로판올 또는 이들 용매의 혼합물에서, 실온 내지 200℃ 범위의 온도, 바람직하게는 사용된 용매의 비점에서 적합한 시약, 예컨대 보론산 유도체와의 반응에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0516] 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 대안적 경로에서, 화학식 (3)의 중간체를 적합한 촉매 시스템, 예컨대 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 및 $\text{P}(\text{oTol})_3$, 또는 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 PPh_3 , 및 적합한 염기, 예컨대 수성 탄산칼륨의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF, DME, 에탄올 또는 1-프로판올 또는 이들 용매의 혼합물에서, 실온 내지 200℃ 범위의 온도, 바람직하게는 사용된 용매의 비점에서, 적합한 시약, 예컨대 보론산 유도체와 반응시켜 화학식 (5)의 중간체를 제공할 수 있다.
- [0517] 화학식 (5)의 중간체는, 예를 들어, 임의로, 적합한 염기, 예컨대 NaOtBu 또는 탄산세슘, 및 적합한 촉매/리간드 시스템, 예컨대 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{rac-BINAP}$ 의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF, 톨루엔, DME 또는 이들 용매의 혼합물에서, 실온 내지 200℃ 범위의 온도에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (5a)의 적합한 아릴 할라이드, 바람직하게는 아릴 브로마이드 또는 아릴 트리플루오로메틸설포네이트 또는 아릴 노나플루오로부틸설포네이트와의 반응에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0518] 또한 반응식 1에 도시된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 하기와 같은 추가적 대안적 경로가 존재한다: 화학식 (3)의 중간체를 화학식 (5)의 중간체의 합성을 위한 상기 기재된 바와 같은 커플링 반응에 의해 화학식 (6)의 중간체로 전환시켜 상기 Y가 상기 R^{1a} 모이어티로 대체될 수 있다.
- [0519] 이어서 화학식 (6)의 중간체는 화학식 (4)의 중간체의 합성을 위한 상기 기재된 바와 같은 커플링 반응에 의해 화학식 (7)의 중간체로 전환될 수 있다.
- [0520] 이어서 화학식 (7)의 중간체는 하나 이상의 추가의 변환에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 이들은 예컨대 보호기의 절단, 작용기의 환원 또는 산화, 할로젠화, 금속화, 치환 또는 당업자에게 공지된 기타 반응, 예를 들어 아미드 결합의 형성, 우레아의 형성 또는 설포아미드의 형성과 같은 변형일 수 있다.
- [0521] 각각의 하기 반응식 2 내지 7은 화학식 (I)에 따른 몇몇 선택된 화합물의 합성을 위한 특정한 변환을 예시한다.

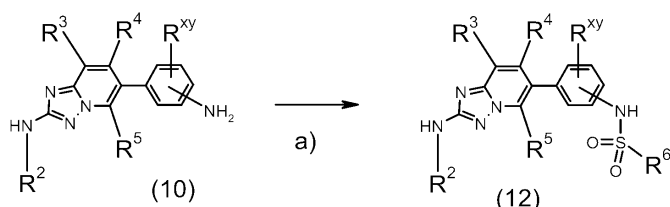
[0522] 반응식 2: 화학식 (11)의 화합물의 합성



[0523]

[0524] 반응식 2: 화학식 (11)의 화합물의 합성, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, Y는 정의에 정의된 바와 같은 할로겐이며, R^{xy} 는 할로겐, 하이드록시 또는 C_1 - C_6 -알킬이다. a) 화학식 (5)의 중간체의 합성에 대해 상기 기재된 바와 같은 조건을 사용하는 커플링 반응; b) 화학식 (4)의 중간체의 합성에 대해 상기 기재된 바와 같은 조건을 사용하는 커플링 반응; c) 당업자에게 공지된 조건 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조)을 사용하는 Boc-보호기의 제거; d) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서 커플링 시약, 예컨대 HATU 또는 TBTU, 및 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 DIPEA를 사용하는 아마이드 결합의 형성을 위한 조건.

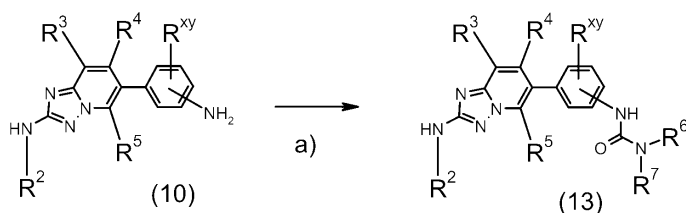
[0525] 반응식 3: 화학식 (12)의 화합물의 합성



[0526]

[0527] 반응식 3: 화학식 (12)의 화합물의 합성, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^{xy} 는 할로겐, 하이드록시 또는 C_1 - C_6 -알킬이다. a) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서, 실온 내지 70°C 범위의 온도에서 설폰일 클로라이드, 및 염기, 예컨대 DIPEA를 사용하는 설폰아미드의 형성을 위한 조건.

[0528] 반응식 4: 화학식 (13)의 화합물의 합성

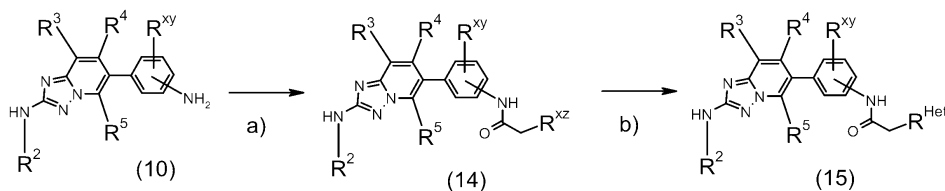


[0529]

[0530] 반응식 4: 화학식 (13)의 화합물의 합성, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^{xy} 는 할로겐, 하이드록시 또는 C_1 - C_6 -알킬이다. a) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서, 실온 내지 70°C 범위의 온도에서 이소시아네이트를 사용하는 우레아의 형성을 위한 조건. 별법으로, 불활성 용매, 예컨대 THF 또는 DCM, 및 염기, 예컨대 피리딘에서, 0°C 내지 실온 범위의 온도에

서 4-니트로페닐 클로로포르메이트의 반응, 이어서 불활성 용매, 예컨대 THF 또는 DCM에서, 0℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 아민과의 반응을 포함하는 2 단계 절차를 사용할 수 있다.

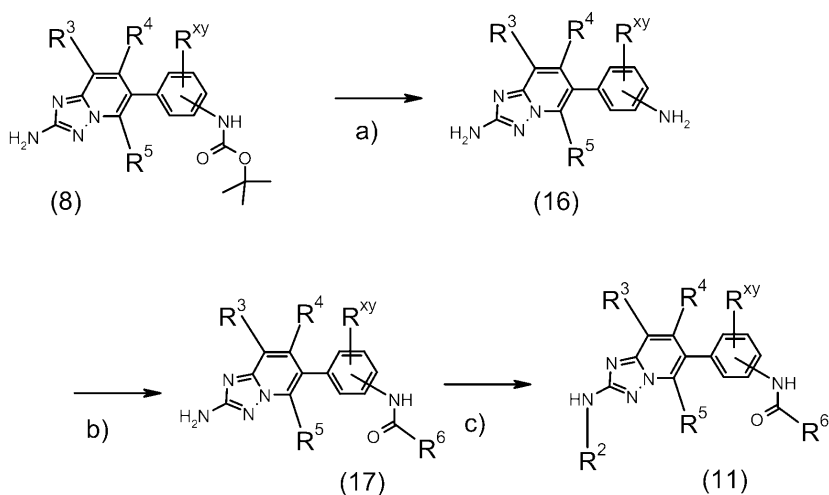
[0531] 반응식 5: 화학식 (15)의 화합물의 합성



[0532]

[0533] 반응식 5: 화학식 (15)의 화합물의 합성, 여기서 R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^{xy}는 할로젠, 하이드록시 또는 C₁-C₆-알킬이며, R^{xz}는 이탈기, 예를 들어 할로젠이고, R^{Het}은 상기 정의된 바와 같은 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴이다. a) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서 커플링 시약, 예컨대 HATU 또는 TBTU, 및 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 DIPEA를 사용하는 아마이드 결합의 형성을 위한 조건. 별법으로, 불활성 용매, 예컨대 THF 또는 DCM에서 산 클로라이드 및 염기, 예컨대 피리딘을 사용할 수 있다. b) 극성 용매, 예컨대 DMF 또는 NMP에서, 염기, 예컨대 탄산칼륨을 사용하고, 임의로 촉매량의 요오드화칼륨을 사용하는 헤테로사이클릭 아민, 예컨대 피페리딘과의 반응.

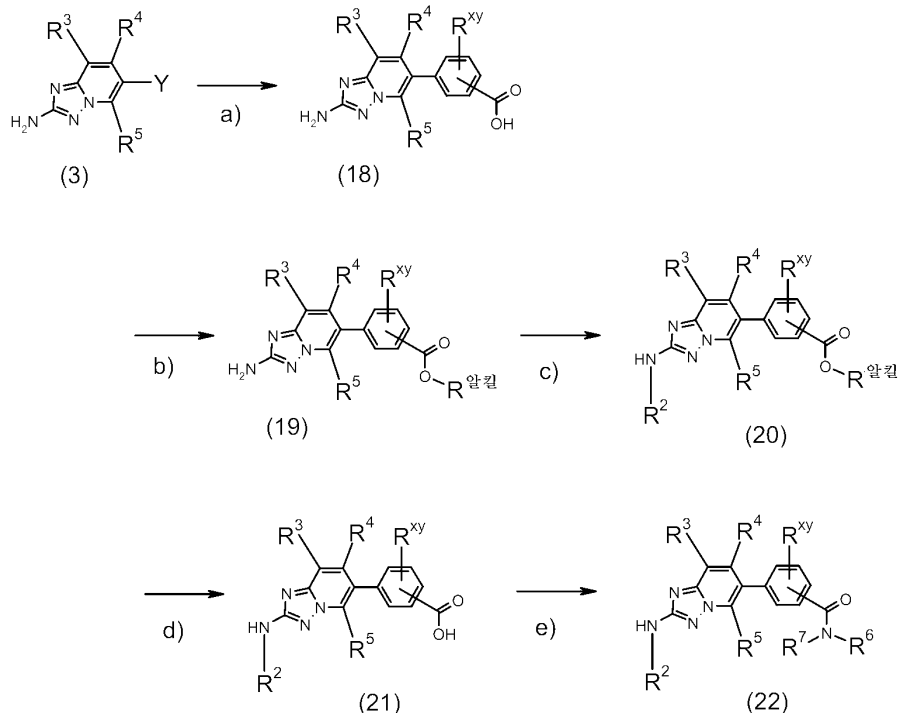
[0534] 반응식 6: 화학식 (11)의 화합물의 합성



[0535]

[0536] 반응식 6: 화학식 (11)의 화합물의 합성, 여기서 R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^{xy}는 할로젠, 하이드록시 또는 C₁-C₆-알킬이다. a) 당업자에게 공지된 조건 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조)을 사용하는 Boc-보호기의 제거; b) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서 커플링 시약, 예컨대 HATU 또는 TBTU, 및 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 DIPEA를 사용하는 아마이드 결합의 형성을 위한 조건; c) 화학식 (4)의 중간체의 합성을 위한 상기 기재된 바와 같은 조건을 사용하는 커플링 반응.

[0537] 반응식 7: 화학식 (22)의 화합물의 합성



[0538]

[0539] 반응식 7: 화학식 (21)의 화합물의 합성, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^{xy} 는 할로젠, 하이드록시 또는 C_1 - C_6 -알킬이며, R^{alkyl} 은 C_1 - C_6 -알킬이다. a) 화학식 (5)의 중간체의 합성을 위한 상기 기재된 조건을 사용하는 커플링 반응; b) 당업자에게 공지된 조건 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조)을 사용하는, 예를 들어 적절한 알콜에서, 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 티오닐 클로라이드를 사용하는 에스테르의 형성; c) 화학식 (4)의 중간체의 합성을 위한 상기 기재된 바와 같은 조건을 사용하는 커플링 반응; d) 당업자에게 공지된 조건 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조), 예를 들어 THF, 메탄올 및 물의 혼합물에서 실온에서 수산화나트륨을 사용하는 에스테르에 대한 가수분해; e) 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 THF, DMF, DCM 또는 NMP에서 커플링 시약, 예컨대 HATU 또는 TBTU, 및 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 DIPEA를 사용하는 아마이드 결합의 형성을 위한 조건.

[0540]

본 발명의 방법에 따라 생성된 화합물 및 중간체는 정제가 필요할 수 있다. 유기 화합물의 정제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 동일한 화합물을 정제하는 여러 가지 방법이 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 정제는 전혀 필요하지 않을 수도 있다. 일부 경우에서, 화합물은 결정화에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에서, 적합한 용매를 사용하여 불순물을 교반해 낼 수 있다. 일부 경우에서, 화합물은, 예를 들어 미리 패키징된 실리카겔 카트리지, 예를 들어 세파티스(Separtis)로부터의 것, 예컨대 이솔루트(Isolute)® 플래쉬 실리카겔 (실리카겔 크로마토그래피) 또는 이솔루트® 플래쉬 NH2 실리카겔 (아미노상-실리카-겔 크로마토그래피)를 예컨대 플래쉬마스터 (플래쉬master) II (세파티스) 또는 이솔라(Isolera) 시스템 (바이오티지(Biotage)) 및 용리제, 예컨대 헥산/에틸 아세테이트 또는 DCM/메탄올의 구매와 조합하여 사용하는 크로마토그래피, 특히 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에서, 화합물은, 예를 들어 다이오드 어레이 검출기 및/또는 온라인 전기분무 이온화 질량 분광측정계가 장착된 워터스(Waters) 자동정제기를 적합한 미리 패키징된 역상 칼럼 및 용리제, 예컨대 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 수성 암모니아와 같은 첨가제를 함유할 수 있는 물 및 아세트ونی트릴의 구매와 조합하여 사용하는 조제용 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[0541]

분석용 UPLC-MS를 다음과 같이 수행하였다:

[0542]

방법 A: 시스템: PDA 검출기 및 워터스 ZQ 질량 분광측정계를 갖는 UPLC 액유티 (Waters); 칼럼: Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1x50 mm; 온도: 60°C; 용매 A: 물 + 0.1% 포름산; 용매 B: 아세트ونی트릴; 구매: 99% A \rightarrow 1% A

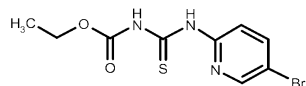
(1.6분) → 1% A (0.4분); 유량: 0.8 mL/분; 주입 부피: 1.0 μ l (0.1 mg - 1 mg/ml 샘플 농도); 검출: PDA 스캔 범위 210-400 nm - 고정 및 ESI (+), 스캔 범위 170-800 m/z

[0543] 화합물의 명칭은 ACD/네임 배치(Name Batch) ver. 12.00 또는 ACD/네임 배치 ver. 12.01을 이용하여 생성하였다. 표 형식의 화합물의 명칭은 ACD/네임 배치 ver. 12.00을 이용하여 생성하였다.

[0544] **중간체 화합물의 합성**

[0545] **중간체 실시예 Int1.1**

[0546] **에틸 [(5-브로모피리딘-2-일)카르바모티오일]카르바메이트**



[0547]

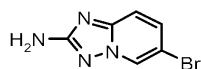
[0548] 에톡시카르보닐이소티오시아네이트 (16.7 g)를 디옥산 (200 mL) 중 2-아미노-5-브로모피리딘 (20 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 고체가 침전되었다. 헥산 (20 mL)을 첨가하고, 백색 고체를 여과로 수집하였다.

[0549] 수율: 30.4 g의 표제 화합물.

[0550] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.57 (br. d, 1H), 11.37 - 12.35 (m, 2H).

[0551] **중간체 실시예 Int1.2**

[0552] **6-브로모[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민**



[0553]

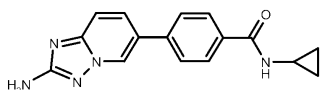
[0554] 하이드록실암모늄클로라이드 (39.8 g)를 메탄올 (200 mL) 및 에탄올 (190 mL)에 현탁시키고, 휘니히 염기 (59 mL)를 r.t.에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열한 후, Int1.1 (30 g)을 나누어 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 물 (150 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척한 후, 진공중에 건조하였다.

[0555] 수율: 19.3 g의 표제 화합물.

[0556] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 6.10 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H).

[0557] **중간체 실시예 Int2.1**

[0558] **4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-사이클로프로필벤즈아미드**



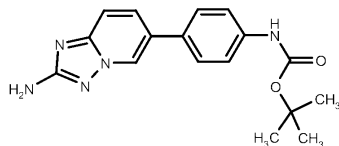
[0559]

[0560] 마이크로웨이브 반응기에서 THF (30 mL) 중 426 mg (2 mmol) Int1.2의 교반 용액에 615 mg (3 mmol, 1.5 eq) [4-[(사이클로프로필아미노)카르보닐]페닐]-보론산, 163 mg (0.2 mmol, 0.1 eq) Pd(dppf)Cl₂ 및 6 mL 탄산칼륨 용액 (물중 1M, 3 eq)을 r.t.에서 첨가하였다. 용액을 150 ℃에서 120분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 냉각 후, 용액을 여과하고, 조제용 역상 HPLC로 정제하여 49.9 mg (8.5%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0561] UPLC-MS: RT = 0.69 min; m/z (ES+) 294.3 [MH⁺]; 요구되는 MW = 293.3.

[0562] **중간체 실시예 Int3.1**

[0563] ***tert*-부틸 [4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]카르바메이트**



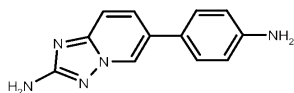
[0564]

[0565] 1-프로판올 (400 mL) 중 **Int1.2** (5.82 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (41 mL), {4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]페닐}보론산 (8.6 g), 트리페닐포스핀 (150 mg) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.9 g)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시키고, 용매를 진공중에 제거한 후, 물 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 셀라이트를 통해 여과한 뒤, 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 DCM에서 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 7.2 g.

[0566] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 - 1.55 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H).

[0567] **중간체 실시예 Int3.2**

[0568] **6-(4-아미노페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-아민**



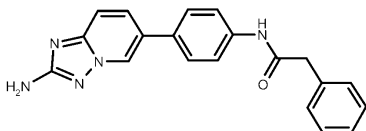
[0569]

[0570] DCM (210 mL) 중 **Int3.1** (7.05 g)의 교반 현탁액에 TFA (66 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에 농축하였다. 포화 탄산칼륨 용액을 pH 10에 이를 때까지 첨가하고, 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1)로 3회 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 4.6 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 5.26 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.29 - 7.45 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 8.60 - 8.70 (m, 1H).

[0572] **중간체 실시예 Int3.3**

[0573] ***N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-페닐아세트아미드**



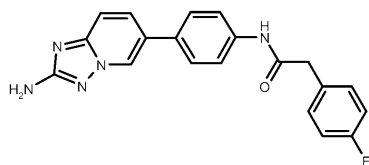
[0574]

[0575] DMF (45 mL) 중 **Int3.2** (1.09 g)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (3.3 g), 페닐아세트산 (791 mg) 및 TBTU (3.1 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 24시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 870 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.67 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 10.31 (s, 1H).

[0577] **중간체 실시예 Int3.4**

[0578] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



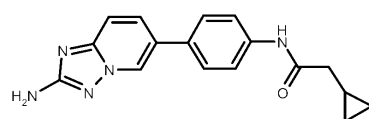
[0579]

[0580] THF (475 mL) 중 **Int3.2** (8.80 g)의 교반 용액에 휘니히 염기 (7.4 mL), (4-플루오로페닐)아세트산 (6.62 g), 및 HATU (16.3 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집한 후, 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공중에 건조하여 10.6 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0581] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.63 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.41 (m, 3H), 7.58 - 7.79 (m, 5H), 8.80 (dd, 1H), 10.26 (s, 1H).

[0582] 중간체 실시예 Int3.5

[0583] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-사이클로프로필-아세트아미드



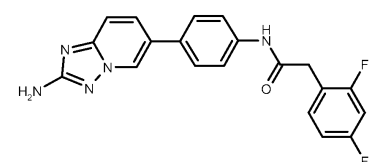
[0584]

[0585] THF (95 mL) 중 **Int3.2** (3.0 g)의 교반 용액에 휘니히 염기 (2.75 mL), 사이클로프로필아세트산 (1.65 g) 및 HATU (6.1 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물 및 메탄올로 세척한 후, 진공중에 건조하여 3.08 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0586] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.12 - 0.21 (m, 2H), 0.39 - 0.50 (m, 2H), 0.93 - 1.15 (m, 1H), 2.19 (d, 2H), 6.00 (br. s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.56 - 7.78 (m, 5H), 8.80 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

[0587] 중간체 실시예 Int3.6

[0588] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(2,4-디플루오로페닐)아세트아미드



[0589]

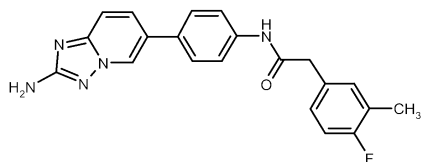
[0590] DMF (135 mL) 중 **Int3.2** (1.50 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (4.6 g), (2,4-디플루오로페닐)아세트산 (2.29 g), 및 HATU (5.06 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 72시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집한 후, 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공중에 건조하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피에 이어 조제용 역상 HPLC를 하여 692 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0591] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.71 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.31 - 7.50 (m, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 5H), 8.81 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

[0592] **Int3.2**로 출발하여, **중간체 Int3.7** 및 **Int3.8**을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

[0593] 중간체 실시예 Int3.7.

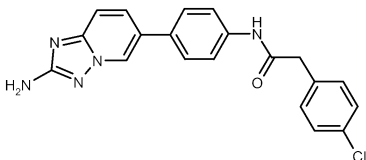
[0594] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로-3-메틸페닐)아세트아미드



[0595]

[0596] 중간체 실시예 Int3.8.

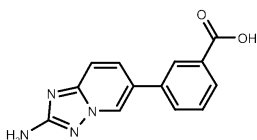
[0597] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-클로로페닐)아세트아미드



[0598]

[0599] 중간체 실시예 Int4.1

[0600] 3-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤조산



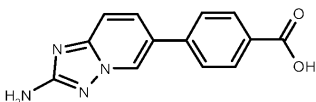
[0601]

[0602] 1-프로판올 (480 mL) 중 **Int1.2** (7.0 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (48 mL), 3-카르복시페닐-보론산 (10.7 g), 트리페닐포스핀 (177 mg) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2.26 g)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (1000 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (1000 mL)로 세척하였다. 4N 염산 용액을 수성상에 pH 5에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 백색 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에탄올로 세척한 후, 진공중에 건조하였다. 수율: 7.3 g의 표제 화합물.

[0603] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.11 (br. s., 2H), 7.45 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.88 - 9.07 (m, 1H), 13.13 (br. s., 1H).

[0604] 중간체 실시예 Int5.1

[0605] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤조산



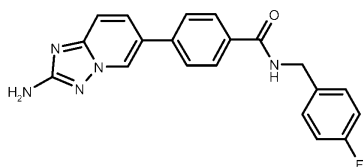
[0606]

[0607] 1-프로판올 (470 mL) 중 **Int1.2** (10.0 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (70 mL), 4-카르복시페닐보론산 (10.3 g), 트리페닐포스핀 (1.23 g) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.30 g)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (1.0 L)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 400 mL). 1N 염산을 수성상에 pH 5에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에탄올로 세척한 후, 진공중에 건조하여 9.55 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0608] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.12 (br. s., 2H), 7.42 (d, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.98 (d, 1H), 12.99 (br. s., 1H).

[0609] 중간체 실시예 Int5.2

[0610] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



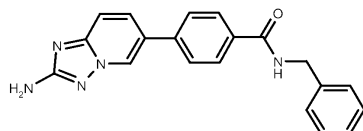
[0611]

[0612] DMSO (20 mL) 및 DMF (20 mL) 중 **Int5.1** (1.0 g)의 현탁액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 50℃에서 교반 현탁액에 탄산칼륨 (2.72 g), 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (0.66 g) 및 TBTU (1.77 g)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (600 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물, 에탄올 및 헥산으로 세척한 후, 진공중에 건조하여 1.29 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0613] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.44 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.91 - 8.99 (m, 1H), 9.16 (t, 1H).

[0614] 중간체 실시예 Int5.3

[0615] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-벤질벤즈아미드



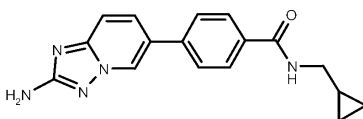
[0616]

[0617] 1-프로판올 (280 mL) 중 **Int5.1** (4.0 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (28 mL), [4-(벤질카르바모일)페닐]보론산 (6.2 g), 트리페닐포스핀 (0.25 g) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.66 g)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공중에 농축하고, 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에탄올로 세척한 후, 진공중에 건조하여 6.09 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0618] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.47 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 - 8.02 (m, 5H), 8.97 (dd, 1H), 9.10 (t, 1H).

[0619] 중간체 실시예 Int5.4

[0620] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(사이클로프로필메틸)벤즈아미드



[0621]

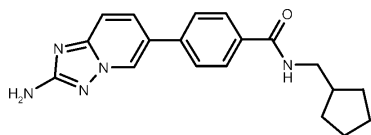
[0622] THF (80 mL) 중 **Int5.1** (3.0 g)의 교반 현탁액에 휘니히 염기 (2.42 mL), 1-사이클로프로필메탄아민 (1.03 g) 및 TBTU (4.55 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 72시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물 및 메탄올로 세척한 후, 진공중에 건조하여 1.45 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0623] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.14 - 0.26 (m, 2H), 0.32 - 0.47 (m, 2H), 0.91 - 1.10 (m, 1H), 3.13

(t, 2H), 6.02 - 6.13 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 8.96 (d, 1H).

[0624] **중간체 실시예 Int5.5**

[0625] **4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(사이클로펜틸메틸)벤즈아미드**



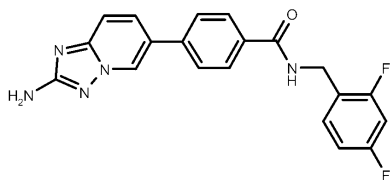
[0626]

[0627] DMF (100 mL) 중 **Int5.1** (5.0 g)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (13.6 g), 1-사이클로펜틸메탄아민 하이드로클로라이드 (5.4 g) 및 HATU (12.7 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에 농축하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1)의 혼합물로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에틸 아세테이트로 재결정하였다. 수율: 3.9 g의 표제 화합물.

[0628] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (dd, 2H), 1.36 - 1.74 (m, 6H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.71 - 7.96 (m, 5H), 8.51 (t, 1H), 8.96 (s, 1H).

[0629] **중간체 실시예 Int5.6**

[0630] **4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(2,4-디플루오로벤질)벤즈아미드**



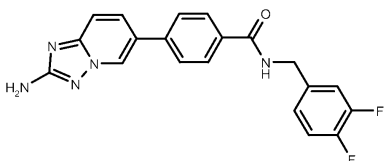
[0631]

[0632] **Int5.1** 및 2,4-디플루오로벤질아민으로 출발하여, **중간체 실시예 Int5.6**를 **중간체 실시예 Int5.5**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4.50 (d, 13H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.82 - 7.90 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.11 (t, 1H).

[0634] **중간체 실시예 Int5.7**

[0635] **4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-(3,4-디플루오로벤질)벤즈아미드**



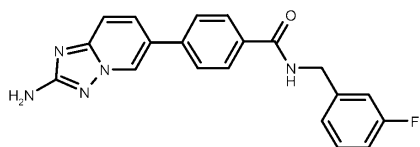
[0636]

[0637] **Int5.1** 및 3,4-디플루오로벤질아민으로 출발하여, **중간체 실시예 Int5.7**를 **중간체 실시예 Int5.5**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4.48 (d, 2H), 6.08 - 6.14 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 3H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.16 (t, 1H).

[0639] 중간체 실시예 Int5.8

[0640] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(3-플루오로벤질)벤즈아미드



[0641]

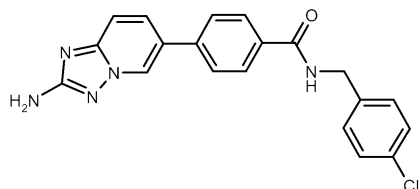
[0642] Int5.1 및 3-플루오로벤질아민으로 출발하여, 중간체 실시예 Int5.8을 중간체 실시예 Int5.5의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4.51 (d, 6H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 8.03 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.29 (t, 1H).

[0644] Int5.1로 출발하여 중간체 Int5.9 및 Int5.10을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

[0645] 중간체 실시예 Int5.9.

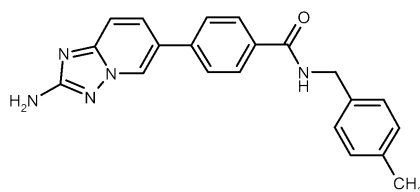
[0646] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-클로로벤질)벤즈아미드



[0647]

[0648] 중간체 실시예 Int5.10.

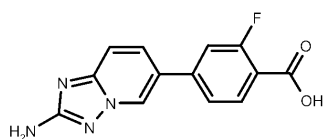
[0649] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-메틸벤질)벤즈아미드



[0650]

[0651] 중간체 실시예 Int6.1

[0652] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-플루오로벤조산



[0653]

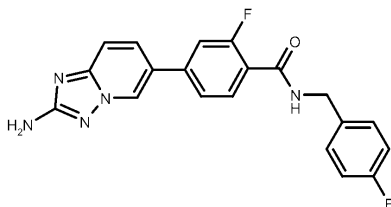
[0654] 1-프로판올 (150 mL) 중 Int1.2 (4.45 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (31 mL), 4-카복시-3-플루오로페닐보론산 (3.92 g), 트리페닐포스핀 (0.55 g) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.50 g)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (800 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 500 mL). 1N 염산을 수성상에 pH 3에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물, 에탄올 및 에테르로 세척한 후,

진공중에 건조하여 3.10 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0655] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.13 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.59 - 7.96 (m, 4H), 9.06 (s, 1H), 13.24 (br. s., 1H).

[0656] **중간체 실시예 Int6.2**

[0657] **4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-플루오로-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드**



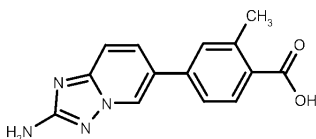
[0658]

[0659] DMF (60 mL) 중 **Int6.1** (1.6 g)의 교반 현탁액에 분자체 (4A)를 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 교반 혼합물에 탄산칼륨 (4.1 g), 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (1.14 g) 및 HATU (3.35 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하였다. 혼합물을 진공중에 농축하였다. 물을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 DCM 및 메탄올의 혼합물 (10:1)로 추출하였다. 유기상을 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 따뜻한 에탄올에서 연마하여 0.55 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0660] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.43 (d, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 9.03 (d, 1H).

[0661] **중간체 실시예 Int7.1**

[0662] **4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-메틸벤조산**



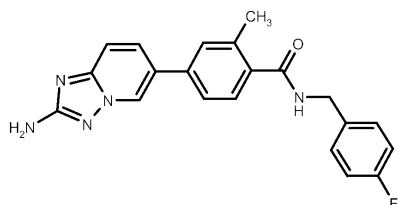
[0663]

[0664] 1-프로판올 (65 mL) 중 **Int1.2** (1.45 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (10 mL), 4-카르복시-3-메틸페닐보론산 (1.22 g), 트리페닐포스핀 (0.17 g) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.35 g)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 100 mL). 1N 염산을 수성상에 pH 5에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물, 에탄올 및 에테르로 세척한 후, 진공중에 건조하여 0.8 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.57 (s, 3H), 6.37 (br. s., 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 12.87 (br. s., 1H).

[0666] **중간체 실시예 Int7.2**

[0667] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)-2-메틸벤즈아미드



[0668]

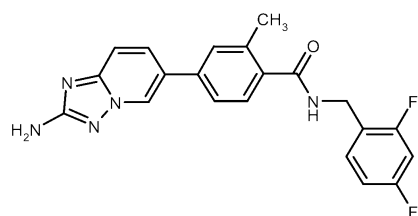
[0669] DMF (12 mL) 중 **Int7.1** (0.425 g)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (1.1 g), 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (0.31 g) 및 HATU (1.21 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 60시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 따뜻한 에탄올에서 연마하여 0.58 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0670] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2.37 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.28 - 7.46 (m, 4H), 7.50 - 7.66 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.74 - 8.99 (m, 2H).

[0671] **Int7.1**로 출발하여 중간체 **Int7.3**을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

[0672] 중간체 실시예 **Int7.3**.

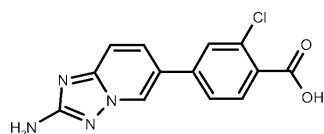
[0673] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(2,4-디플루오로벤질)-2-메틸벤즈아미드



[0674]

[0675] 중간체 실시예 **Int8.1**

[0676] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-클로로벤조산



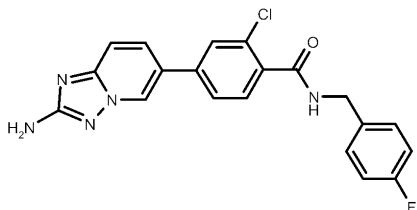
[0677]

[0678] 1-프로판올 (100 mL) 중 **Int1.2** (2.0 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (15 mL), 4-카복시-3-클로로페닐보론산 (1.92 g), 트리페닐포스핀 (0.25 g) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.66 g)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 100 mL). 1N 염산을 수성상에 pH 5에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물, 에탄올 및 에테르로 세척한 후, 진공중에 건조하여 1.6 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0679] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 6.13 (br. s., 2H), 7.41 (d, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H).

[0680] 중간체 실시예 **Int8.2**

[0681] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-클로로-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



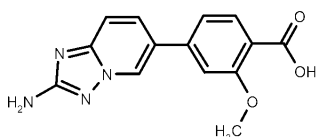
[0682]

[0683] DMF (12 mL) 중 **Int8.1** (0.425 g)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (1.1 g), 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (0.38 g) 및 HATU (1.40 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 24시간 동안 교반하였다. 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (95 mg) 및 HATU (280 g)를 추가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1)의 혼합물로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 따뜻한 에탄올에서 연마하여 0.38 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0684] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.42 (d, 2H), 6.10 (br. s, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (ddd, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.94 - 9.06 (m, 2H).

[0685] 중간체 실시예 **Int9.1**

[0686] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-2-메톡시벤조산



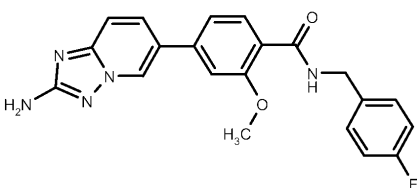
[0687]

[0688] 1-프로판올 (24 mL) 중 **Int1.2** (0.52 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (3.6 mL), 4-카르복시-3-메톡시페닐보론산 (0.48 g), 트리페닐포스핀 (63 mg) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 100 mL). 2N 염산을 수성상에 pH 4에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물, 에탄올 및 에테르로 세척한 후, 진공중에 건조하여 466 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0689] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 검출 시그널): δ [ppm]= 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

[0690] 중간체 실시예 **Int9.2**

[0691] 4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)-2-메톡시벤즈아미드



[0692]

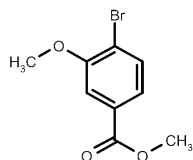
[0693] DMF (8.5 mL) 중 **Int9.1** (0.30 g)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (0.73 g), 1-(4-플루오로페닐)메탄아민 (0.20 g) 및 HATU (0.80 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 디클로로메탄 및 메탄올 (10:1) 및 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1)의 혼합물로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 따뜻한 에탄올에서 연마하여 0.36 g의 표제 화합물을 수득

하였다.

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

[0695] **중간체 실시예 Int10.1**

[0696] **메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트**



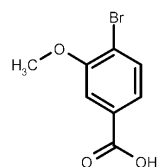
[0697]

[0698] DMF (50 mL) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시벤조에이트 (10.0 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (17.9 g) 및 요오도메탄 (9.2 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 10 g의 표제 화합물을 얻고 추가 정제없이 사용하였다.

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

[0700] **중간체 실시예 Int10.2**

[0701] **4-브로모-3-메톡시벤조산**



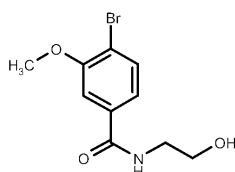
[0702]

[0703] THF (130 mL), 메탄올 (45 mL) 및 물 (45 mL) 중 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트 (11.2 g)의 교반 용액에 물 (140 mL) 중 수산화리튬의 1M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 물을 첨가하고, 1N 염산을 빙조에서 pH 4에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척한 후, 진공중에 건조하여 10.1 g의 표제 화합물을 얻고 추가 정제없이 사용하였다.

[0704] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.87 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 13.21 (br. s., 1H).

[0705] **중간체 실시예 Int10.3**

[0706] **4-브로모-N-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시벤즈아미드**



[0707]

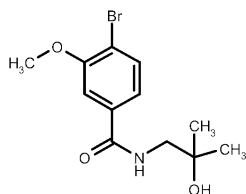
[0708] DCM (50 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (1.65 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.98 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (40 mL)에 용해시켰다. 휘니히 염기 (3.7 mL) 및 2-아미노에탄올 (0.65 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교

반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가한 후, 혼합물을 염화암모늄 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.87 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름- d): δ [ppm]= 2.75 (br. s., 1H), 3.56 - 3.67 (m, 2H), 3.75 - 3.89 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.74 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).

[0710] **중간체 실시예 Int10.4**

[0711] **4-브로모-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-메톡시벤즈아미드**



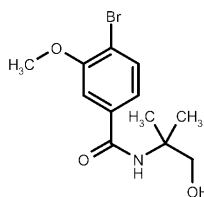
[0712]

[0713] DCM (30 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (1.5 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.05 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (40 mL)에 용해시켰다. 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (1.7 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노산-실리카겔 크로마토그래피하여 1.45 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0714] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.06 (s, 6H), 3.17 - 3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.34 (t, 1H).

[0715] **중간체 실시예 Int10.5**

[0716] **4-브로모-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드**



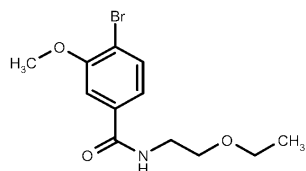
[0717]

[0718] DCM (22 mL) 및 DMF (1.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (1.7 g)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.19 g)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 DCM (30 mL)에 용해시키고, 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (1.93 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노산-실리카겔 크로마토그래피하여 1.90 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (s, 6H), 3.48 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H).

[0720] **중간체 실시예 Int10.6**

[0721] 4-브로모-*N*-(2-에톡시에틸)-3-메톡시벤즈아미드



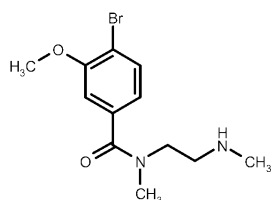
[0722]

[0723] DCM (40 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (1.55 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.92 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (40 mL)에 용해시켰다. 휘니히 염기 (3.4 mL) 및 2-에톡시에탄아민 (0.89 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 염화암모늄 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 디이소프로필 에테르 및 사이클로헥산으로 재결정하여 1.8 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0724] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 클로로포름- d): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.58 - 3.68 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.53 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

[0725] 중간체 실시예 Int10.7

[0726] 4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸-*N*'-[2-(메틸아미노)에틸]벤즈아미드



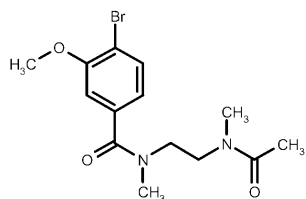
[0727]

[0728] DCM (150 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (2.0 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.4 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (40 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 DCM (40 mL) 중 *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민 (2.24 g)의 용액에 0°C에서 천천히 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 4N 수성 염산 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 세척하였다. 수산화나트륨 수용액을 수성상에 pH8에 이를 때까지 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.25 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0729] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.28 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

[0730] 중간체 실시예 Int10.8

[0731] *N*'-[2-[아세틸(메틸)아미노]에틸]-4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드



[0732]

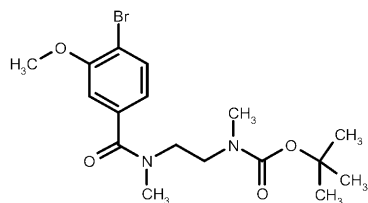
[0733] DCM (15 mL) 중 Int10.7 (720 mg)의 교반 용액에 피리딘 (580 μL) 및 아세틸 클로라이드 (340 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 염화암모늄 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제

거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.94 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0734] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 80°C , 선택 시그널): δ [ppm]= 3.90 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.62 (d, 1H).

[0735] **중간체 실시예 Int10.9**

[0736] ***tert*-부틸 {2-[(4-브로모-3-메톡시벤조일)(메틸)아미노]에틸}메틸카르바메이트**



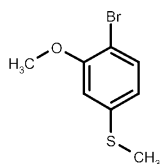
[0737]

[0738] DCM (35 mL) 중 **Int10.7** (890 mg)의 교반 용액에 휘니히 염기 (1.5 mL) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (775 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.0 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0739] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 80°C): δ [ppm]= 1.37 (s, 9H), 2.70 (br. s., 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H).

[0740] **중간체 실시예 Int10.10**

[0741] **1-브로모-2-메톡시-4-(메틸설파닐)벤젠**

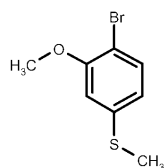


[0742]

[0743] DMF (40 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (4.0 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (2.76 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 30 분, 85°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 280 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0744] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

[0745] **1-브로모-2-메톡시-4-(메틸설파닐)벤젠**



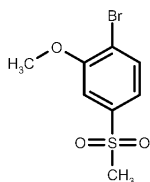
[0746]

[0747] DMF (100 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (10.0 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (4.44 g)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각하고, 메틸 요오다이드 (4.55 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반한 후, 소듐 메탄티올레이트 (4.44 g)를 추가하였다. 혼합물

을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 메틸 요오다이드 (4.55 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 6.2 g의 표제 화합물을 출발 물질과의 2:1 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0748] 중간체 실시예 Int10.11

[0749] 1-브로모-2-메톡시-4-(메틸설포닐)벤젠



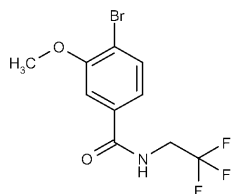
[0750]

[0751] 클로로포름 (10 mL) 중 Int10.10 (265 mg)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (890 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 252 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0752] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

[0753] 중간체 실시예 Int10.12

[0754] 4-브로모-3-메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



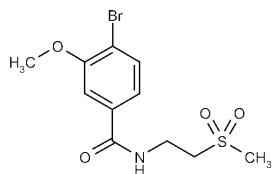
[0755]

[0756] THF (100 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (2.0 g)의 교반 현탁액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (1.26 g), HATU (3.87 g), 및 DIEA (1.7 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.57 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0757] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.92 (s, 3H), 4.11 (qd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.19 (t, 1H).

[0758] 중간체 실시예 Int10.13

[0759] 4-브로모-3-메톡시-N-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드



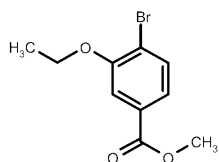
[0760]

[0761] THF (50 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤조산 (1.0 g)의 교반 현탁액에 2-(메틸설포닐)에탄아민 하이드로클로라이드 (1.09 g), HATU (1.97 g), 및 DIEA (0.89 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 809 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.04 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.84 (t, 1H).

[0763] 중간체 실시예 Int11.1

[0764] 메틸 4-브로모-3-에톡시벤조에이트



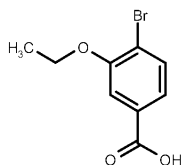
[0765]

[0766] DMF (35 mL) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시벤조에이트 (6.4 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (11.5 g 및 요오도에탄 (6.48 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 따뜻한 에탄올에서 연마하여 5.7 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0767] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

[0768] 중간체 실시예 Int11.2

[0769] 4-브로모-3-에톡시벤조산



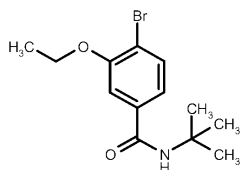
[0770]

[0771] THF (180 mL), 메탄올 (60 mL) 및 물 (60 mL) 중 메틸 4-브로모-3-에톡시벤조에이트 (17.3 g)의 교반 용액에 물 (200 mL) 중 수산화리튬 1M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 1N 염산을 pH 4에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하였다. 고체를 DCM 및 메탄올 (10:1)에 용해시켰다. 용액을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 에테르에서 연마하여 15.4 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 13.17 (br. s., 1H).

[0773] 중간체 실시예 Int11.3

[0774] 4-브로모-*N*-*tert*-부틸-3-에톡시벤즈아미드



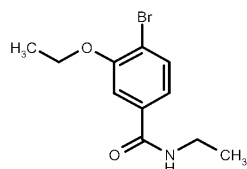
[0775]

[0776] DCM (25 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (2.5 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.8 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.42 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (50 mL)에 용해시켰다. 휘니히 염기 (5.3 mL) 및 2-메틸프로판-2-아민 (1.13 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가한 후, 혼합물을 염화암모늄 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 중탄산나트륨 반포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 이소프로판올로 재결정하여 2.4 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0777] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.38 - 1.54 (m, 12H), 4.15 (q, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

[0778] 중간체 실시예 Int11.4

[0779] 4-브로모-3-에톡시-*N*-에틸벤즈아미드 101,3



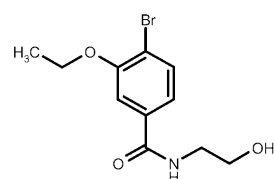
[0780]

[0781] DCM (35 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (3.0 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.1 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (2.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (30 mL)에 용해시켰다. 에탄아민 (1.6 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.7 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0782] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

[0783] 중간체 실시예 Int11.5

[0784] 4-브로모-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드



[0785]

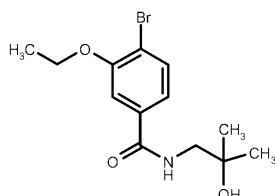
[0786] DCM (50 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.65 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.45 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (50 mL)에

용해시켰다. 휘니히 염기 (3.5 mL) 및 2-아미노에탄올 (0.62 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 염화암모늄 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.3 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0787] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 2H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

[0788] **중간체 실시예 Int11.6**

[0789] **4-브로모-3-에톡시-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드**



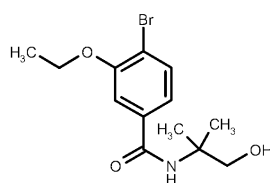
[0790]

[0791] DCM (25 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.8 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.1 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.19 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (25 mL)에 용해시켰다. 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (1.93 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.8 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0792] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.06 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.21 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.32 (t, 1H).

[0793] **중간체 실시예 Int11.7**

[0794] **4-브로모-3-에톡시-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드**



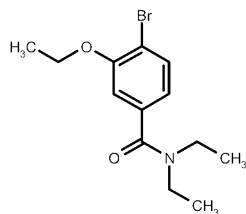
[0795]

[0796] DCM (50 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.7 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.50 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (50 mL)에 용해시켰다. 휘니히 염기 (3.6 mL) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (0.98 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올 (100:1)을 첨가한 후, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 염화암모늄 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.66 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0797] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.84 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H).

[0798] **중간체 실시예 Int11.8**

[0799] 4-브로모-3-에톡시-N,N-디에틸벤즈아미드



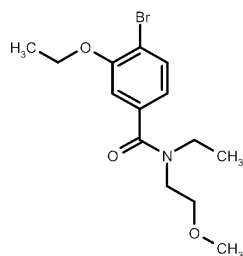
[0800]

[0801] THF (50 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.0 g)의 교반 용액에 휘니히 염기 (0.82 mL), 디에틸아민 (0.50 mL) 및 HATU (1.83 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 혼합물 (3:1)을 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 염화암모늄 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 850 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0802] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 0.98 - 1.34 (m, 6H), 1.47 (t, 3H), 3.10 - 3.67 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H).

[0803] 중간체 실시예 Int11.9

[0804] 4-브로모-3-에톡시-N-에틸-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드



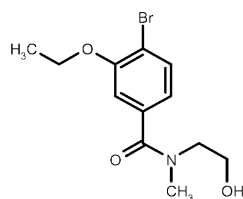
[0805]

[0806] THF (25 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (0.83 g)의 교반 용액에 휘니히 염기 (0.68 mL), 2-에톡시-N-에틸에탄아민 (0.50 mL) 및 HATU (1.51 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 염화암모늄 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 870 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0807] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.90 - 1.15 (m, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.09 - 3.59 (m, 9H), 4.09 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (br. d, 1H), 7.57 (d, 1H).

[0808] 중간체 실시예 Int11.10

[0809] 4-브로모-3-에톡시-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸벤즈아미드



[0810]

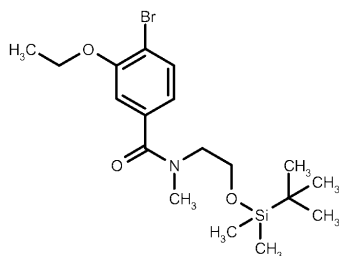
[0811] DCM (45 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.5 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.1 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.01 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (25 mL)에 용해시켰다. 2-(메틸아미노)에탄올 (1.38 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세

테이트를 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 이어 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 1.3 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0812] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.32 (t, 3H), 2.82 - 2.98 (m, 3H), 3.15 - 3.63 (m, 4H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.98 - 7.13 (m, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 1H).

[0813] **중간체 실시예 Int11.11**

[0814] **4-브로모-N-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-3-에톡시-N-메틸벤즈아미드**



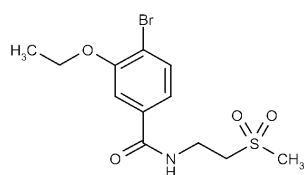
[0815]

[0816] THF (15 mL) 중 **Int10.10** (1.3 g)의 교반 용액에 휘니히 염기 (0.88 mL), 이미다졸 (30 mg) 및 *tert*-부틸(클로로)디메틸실란 (0.78 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.45 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0817] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= -0.13 - 0.11 (m, 6H), 0.81 (d, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.92 (br. s., 3H), 3.29 - 3.82 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 1H).

[0818] **중간체 실시예 Int11.12**

[0819] **4-브로모-3-에톡시-N-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드**



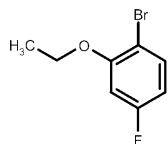
[0820]

[0821] THF (53 mL) 중 4-브로모-3-에톡시벤조산 (1.1 g)의 교반 현탁액에 2-(메틸설포닐)에탄아민 하이드로클로라이드 (1.13 g), HATU (2.05 g), 및 DIEA (0.92 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 808 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0822] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 (t, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (t, 1H).

[0823] **중간체 실시예 Int11.13**

[0824] 1-브로모-2-에톡시-4-플루오로벤젠



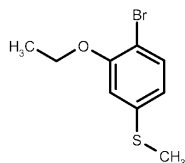
[0825]

[0826] DMF (30 mL) 중 2-브로모-5-플루오로페놀 (5.0 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (10.8 g) 및 요오도에탄 (6.12 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 혼합물 (3:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 5.06 g의 표제 화합물을 조 생성물로서 얻고, 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0827] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.31 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.71 (td, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H).

[0828] 중간체 실시예 Int11.14

[0829] 1-브로모-2-에톡시-4-(메틸설파닐)벤젠



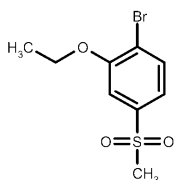
[0830]

[0831] DMF (20 mL) 중 1-브로모-2-에톡시-4-플루오로벤젠 (2.0 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (1.66 g)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 에틸 요오다이드 (1.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.65 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0832] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 - 1.36 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

[0833] 중간체 실시예 Int11.15

[0834] 1-브로모-2-에톡시-4-(메틸설포닐)벤젠



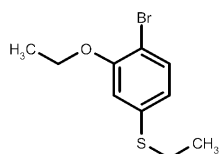
[0835]

[0836] 클로로포름 (65 mL) 중 Int11.14 (1.65 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (m CPBA) (4.49 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 빙조 냉각하면서, 중탄산나트륨 반포화 용액 및 티오황산나트륨 0.2M 용액을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.35 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0837] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

[0838] 중간체 실시예 Int11.16

[0839] 1-브로모-2-에톡시-4-(에틸설파닐)벤젠



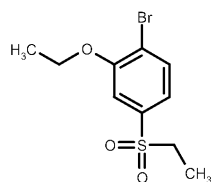
[0840]

[0841] DMF (19 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-에톡시벤젠 (2.0 g)의 교반 용액에 소듐 에탄티올레이트 (1.66 g)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피하여 2.02 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0842] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

[0843] 중간체 실시예 Int11.17

[0844] 1-브로모-2-에톡시-4-(에틸설폰닐)벤젠



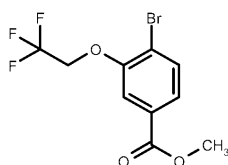
[0845]

[0846] 클로로포름 (75 mL) 중 Int11.16 (2.0 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (5.15 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 빙조 냉각하면서, 중탄산나트륨 반포화 용액 및 티오황산나트륨 0.2M 용액을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.71 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0847] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.07 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

[0848] 중간체 실시예 Int12.1

[0849] 메틸 4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조에이트



[0850]

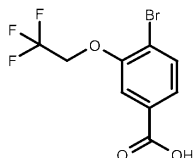
[0851] 마이크로웨이브 튜브에서 아세트니트릴 (0.5 mL) 및 DMF (10 mL) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시벤조에이트 (2.5 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (2.93 g) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄-설퍼네이트 (2.79 g)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30 분 동안 150℃로 가열하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 에탄올로 재결정하여 1.2 g의 표제 화합물을 수득하였

다. 모액을 진공중에 농축하고, 아미노상-실리카겔 크로마토그래피로 정제한 후, 메탄올 및 물로 재결정하여 0.64 g의 표제 화합물을 추가로 수득하였다.

[0852] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름- d): δ [ppm]= 3.93 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 2H).

[0853] **중간체 실시예 Int12.2**

[0854] **4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산**



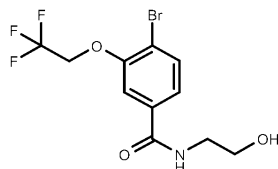
[0855]

[0856] THF (30 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 **Int12.1** (1.83 g)의 교반 용액에 물 (18 mL) 중 수산화리튬 1M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 2N 염산을 pH 4에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하였다. 고체를 톨루엔에 현탁시키고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 헥산에서 연마하여 1.6 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.95 (q, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H).

[0858] **중간체 실시예 Int12.3**

[0859] **4-브로모-N-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드**



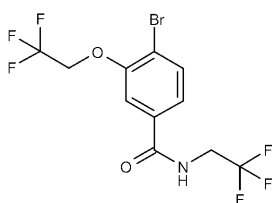
[0860]

[0861] DCM (35 mL) 중 **Int12.2** (1.53 g)의 교반 현탁액에 DMF (0.4 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.97 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 THF (25 mL)에 용해시켰다. 휘니히 염기 (2.7 mL) 및 2-아미노에탄올 (0.47 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 염화암모늄 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.50 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0862] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

[0863] **중간체 실시예 Int12.4**

[0864] **4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드**



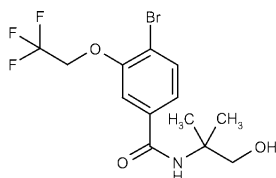
[0865]

[0866] THF (100 mL) 중 4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산 (2.0 g)의 교반 현탁액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (0.99 g), HATU (3.05 g), 및 DIEA (1.03 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.42 g의 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다.

[0867] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4.13 (qd, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 9.17 (t, 1H).

[0868] **중간체 실시예 Int12.5**

[0869] **4-브로모-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드**



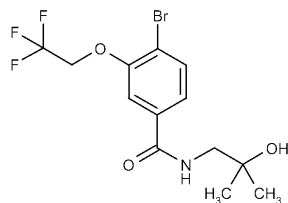
[0870]

[0871] THF (70 mL) 중 4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산 (1.8 g)의 교반 현탁액에 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (0.85 g), HATU (2.75 g), 및 DIEA (1.23 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.97 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0872] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.31 (s, 6H), 3.52 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, 1H).

[0873] **중간체 실시예 Int12.6**

[0874] **4-브로모-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드**



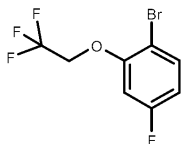
[0875]

[0876] THF (70 mL) 중 4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산 (1.8 g)의 교반 현탁액에 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (0.85 g), HATU (2.75 g), 및 DIEA (1.23 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (350 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (350 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.2 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0877] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.10 (s, 6H), 3.26 (d, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.36 (t, 1H).

[0878] **중간체 실시예 Int12.7**

[0879] 1-브로모-4-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠



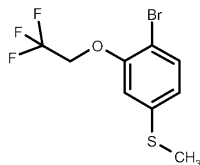
[0880]

[0881] 마이크로웨이브 튜브에서 아세트니트릴 (0.5 mL) 및 DMF (8.5 mL) 중 2-브로모-5-플루오로페놀 (1.5 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (2.1 g) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (2.37 g)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30 분 동안 150℃로 가열하였다. 제2 마이크로웨이브 튜브에서 동일 반응을 반복하였다. 양 혼합물을 합하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 에틸 아세테이트 및 헥산 (1:1)을 첨가한 후, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 4.0 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0882] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 4.39 (q, 2H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H).

[0883] 중간체 실시예 Int12.8

[0884] 1-브로모-4-(메틸설파닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠



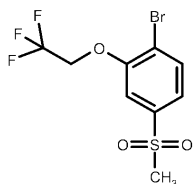
[0885]

[0886] DMF (15 mL) 중 Int12.7 (4.0 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (1.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 물을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 3.8 g의 조 표제 화합물을 얻고, 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 2.48 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 7.46 (d, 1H).

[0888] 중간체 실시예 Int12.9

[0889] 1-브로모-4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠



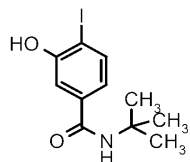
[0890]

[0891] 클로로포름 (100 mL) 중 Int12.8 (3.8 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (8.48 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 빙조 냉각하면서, 중탄산나트륨 반포화 용액 및 티오황산나트륨 0.2M 용액을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 티오황산나트륨 0.2M 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에테르에서 연마하여 2.1 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0892] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 3.06 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

[0893] 중간체 실시예 Int13.1

[0894] *N*-*tert*-부틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드



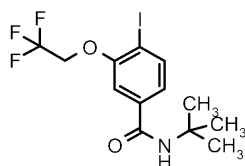
[0895]

[0896] 3-하이드록시-4-요오도벤조산 (W02006/18325) (3.00 g)을 THF (50 mL)에 용해시키고, *tert*-부틸아민 (997 mg), *N*-에틸-디이소프로필아민 (1.76 g), 및 HATU (5.18 g)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 이어, 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액, 염화암모늄 용액, 완충 용액 (pH 2), 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (용리제: 사이클로헥산 / 에틸 아세테이트 구배 4:1 - 1:1) 2.5 g (60% 수율, 88% 순도)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0897] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 9H), 7.00 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 10.49 (br. s, 1H).

[0898] 중간체 실시예 Int13.2

[0899] *N*-*tert*-부틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



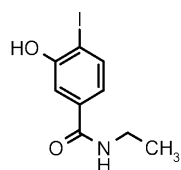
[0900]

[0901] *N*-*tert*-부틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (Int13.1) (1.20 g)를 DMF (7.8 mL) 및 아세트니트릴 (0.3 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (1.04 g) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (916 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 1.43 g (93%)의 표제 화합물을 백색 결정으로 수득하였다.

[0902] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.38 (s, 9H), 4.91 (q, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H).

[0903] 중간체 실시예 Int14.1

[0904] *N*-에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드



[0905]

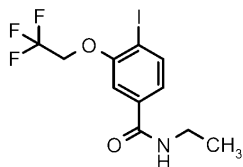
[0906] 3-하이드록시-4-요오도벤조산 (W02006/18325) (3.00 g)을 THF (50 mL)에 용해시키고, 에틸아민 (2M 용액 THF, 6.8 mL), *N*-에틸-디이소프로필아민 (1.76 g), 및 HATU (5.18 g)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 이어, 이를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 1/2 포화 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 DCM에서 연마

하고, 침전을 흡인여과로 수집하여 1.67 g (49% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0907] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 10.52 (br. s, 1H).

[0908] **중간체 실시예 Int14.2**

[0909] ***N*-에틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드**



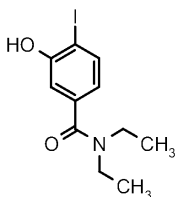
[0910]

[0911] *N*-에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int14.1**) (1.00 g)를 DMF (7.1 mL) 및 아세트니트릴 (0.29 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (950 mg) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (837 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 1.25 g (98%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0912] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 3H), 3.25 - 3.33 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

[0913] **중간체 실시예 Int15.1**

[0914] ***N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드**



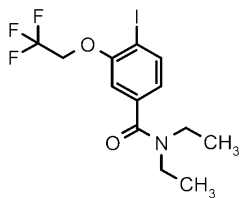
[0915]

[0916] 3-하이드록시-4-요오도벤조산 (W02006/18325) (10.0 g)을 DCM (75 mL) 및 DMF (50 mL)의 혼합물에 용해시키고, 0 °C로 냉각하였다. 옥살릴 클로라이드 (7.21 g)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어, 디에틸아민 (6.93 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.로 가온한 후, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 수성 완충 용액 (pH 2), 포화 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 증발시켰다. 표제 화합물 (8.40 g, 66%)을 오일로 수득하였다.

[0917] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (br. s, 6H), 3.16 (br. s, 2H), 3.39 (br. s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 10.56 (br. s, 1H).

[0918] **중간체 실시예 Int15.2**

[0919] *N,N*-디에틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



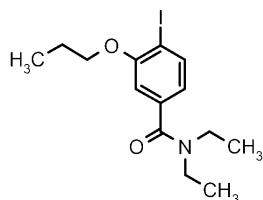
[0920]

[0921] *N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int15.1**) (1.00 g)를 DMF (6.5 mL) 및 아세토니트릴 (0.26 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (866 mg) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (764 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 1.25 g (99%)의 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0922] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 - 1.18 (m, 6H), 3.11 - 3.22 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

[0923] 중간체 실시예 Int15.3

[0924] *N,N*-디에틸-4-요오도-3-프로폭시벤즈아미드



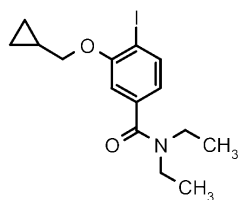
[0925]

[0926] *N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int15.1**) (630 mg)를 DMF (4.2 mL) 및 아세토니트릴 (0.17 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (546 mg) 및 1-요오도프로판 (352 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 670 mg (94%)의 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0927] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.03 (t, 3H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 3.35 - 3.47 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

[0928] 중간체 실시예 Int15.4

[0929] 3-(사이클로프로필메톡시)-*N,N*-디에틸-4-요오도벤즈아미드



[0930]

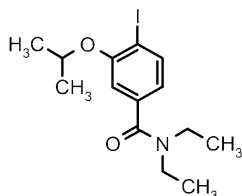
[0931] *N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int15.1**) (618 mg)를 DMF (2.7 mL) 및 아세토니트릴 (0.1 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (535 mg) 및 1-(브로모메틸)사이클로프로판 (275 g)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를

황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 498 mg (63%)의 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0932] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.54 - 0.60 (m, 2H), 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.09 - 1.16 (m, 3H), 1.17 - 1.28 (m, 1H), 3.09 - 3.23 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

[0933] **중간체 실시예 Int15.5**

[0934] *N,N*-디에틸-4-요오도-3-이소프로폭시벤즈아미드



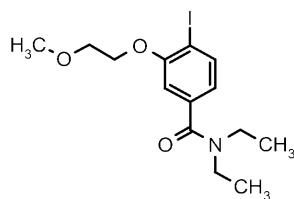
[0935]

[0936] *N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int15.1**) (400 mg)를 DMF (2.7 mL) 및 아세트ونی트릴 (0.10 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (346 mg) 및 2-요오도프로판 (224 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 425 mg (92%)의 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0937] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.29 (d, 6H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.47 (m, 2H), 4.72 (spt, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

[0938] **중간체 실시예 Int15.6**

[0939] *N,N*-디에틸-4-요오도-3-(2-메톡시에톡시)벤즈아미드



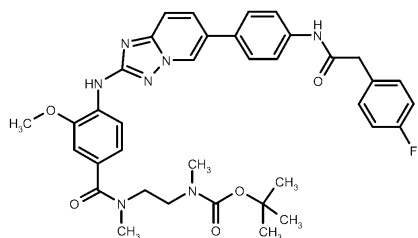
[0940]

[0941] *N,N*-디에틸-3-하이드록시-4-요오도벤즈아미드 (**Int15.1**) (423 mg)를 DMF (2.8 mL) 및 아세트ونی트릴 (0.11 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (266 mg) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (193 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분 동안 150 °C로 가열하였다. 그 후, 1-브로모-2-메톡시에탄 (193 mg)을 추가하고, 혼합물을 추가 30분 동안 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수 순으로 3회 세척하였다. 이를 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 470 mg (94%)의 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0942] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.98 - 1.19 (m, 6H), 3.10 - 3.24 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H).

[0943] **중간체 실시예 Int16.1**

[0944] *tert*-부틸 {2-[(4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)-(메틸)아미노)에틸}메틸카르바메이트



[0945]

[0946]

중간체 **Int3.4** 및 *tert*-부틸 {2-[(4-브로모-3-메톡시벤조일)(메틸)아미노]에틸}메틸카르바메이트 (**Int10.9**)로 출발하여, **중간체 실시예 Int16.1**을 **실시예11.2**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0947]

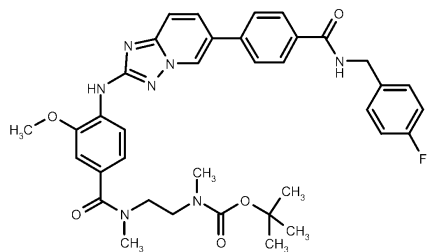
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.43 (m, 9H), 2.71 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

[0948]

중간체 실시예 Int16.2

[0949]

tert-부틸 {2-[(4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조일)(메틸)아미노]에틸}메틸카르바메이트



[0950]

[0951]

중간체 **Int5.2** 및 *tert*-부틸 {2-[(4-브로모-3-메톡시벤조일)-(메틸)아미노]에틸}메틸카르바메이트 (**Int10.9**)로 출발하여, **중간체 실시예 Int16.2**를 **실시예2.5**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0952]

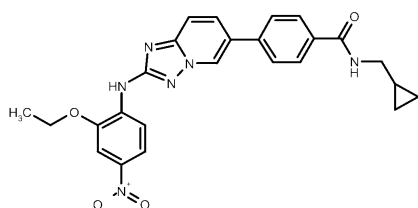
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.32 - 1.43 (m, 9H), 2.72 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 2H), 7.94 - 8.04 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.15 (d, 1H).

[0953]

중간체 실시예 Int16.3

[0954]

N-(사이클로프로필메틸)-4-{2-[(2-에톡시-4-니트로페닐)아미노][1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}벤즈아미드



[0955]

[0956]

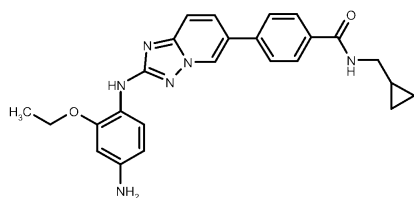
밀폐 튜브에서 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.3 mL) 중 **Int5.4** (103 mg)의 교반 현탁액에 1-브로모-2-에톡시-4-니트로벤젠 (124 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (28 mg), X-Phos (16 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (161 mg)를 첨가하였다. 플라

스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130℃로 가열하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 150 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0957] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.11 - 0.28 (m, 2H), 0.33 - 0.47 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85 - 8.00 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

[0958] **중간체 실시예 Int16.4**

[0959] 4-{2-[(4-아미노-2-에톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}-*N*-(사이클로프로필메틸)벤즈아미드



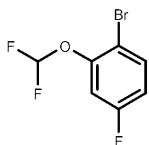
[0960]

[0961] 에탄올 (100 mL) 및 DCM (60 mL) 중 **Int16.3** (210 mg)의 교반 용액에 라니 니켈 (3.0 mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 r.t.에서 20시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 31 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0962] MW: 442,52; MS (ESI) found: [M+1] 443.

[0963] **중간체 실시예 Int17.1**

[0964] 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로벤젠



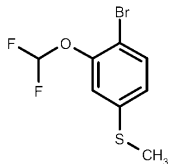
[0965]

[0966] DMF (600 mL) 중 2-브로모-5-플루오로페놀 (21.0 g)의 교반 용액에 탄산세슘 (107.5 g), 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (52.3 g) 및 물 (29.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 용액을 펜탄으로 추출하였다 (4 x 400 mL). 모은 유기층을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 7.14 g의 표제 화합물을 조 생성물로서 얻었다. 실리카겔 크로마토그래피하여 3.2 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0967] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H).

[0968] **중간체 실시예 Int17.2**

[0969] 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설파닐)벤젠

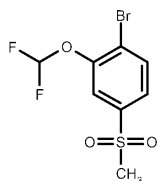


[0970]

[0971] DMF (9.5 mL) 중 Int17.1 (1.0 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (460 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 물 (150 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 850 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0972] 중간체 실시예 Int17.3

[0973] 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설폰닐)벤젠



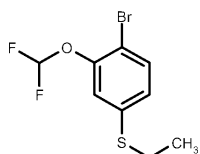
[0974]

[0975] DCM (10 mL) 중 Int17.2 (812 mg)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (2.23 g)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 황산나트륨 수용액 (10%) 및 중탄산나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 633 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0976] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.29 (s, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

[0977] 중간체 실시예 Int17.4

[0978] 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설파닐)벤젠

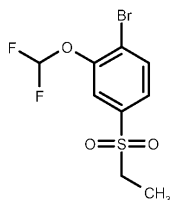


[0979]

[0980] DMF (4.75 mL) 중 Int17.1 (500 mg)의 교반 용액에 소듐 에탄티올레이트 (276 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 물 (150 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 302 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0981] 중간체 실시예 Int17.5

[0982] 1-브로모-2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설폰닐)벤젠



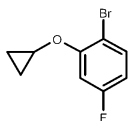
[0983]

[0984] DCM (2.8 mL) 중 **Int17.4** (285 mg)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (*m*CPBA) (625 g)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 황산나트륨 수용액 (10%) 및 중탄산나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 275 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0985] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.12 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 7.26 - 7.66 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

[0986] 중간체 실시예 Int18.1

[0987] 1-브로모-2-(사이클로프로필옥시)-4-플루오로벤젠



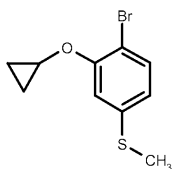
[0988]

[0989] 마이크로웨이브 튜브에서 DMF (15 mL) 중 2-브로모-5-플루오로페놀 (1.0 g)의 교반 용액에 탄산세슘 (5.0 g), 요오드화칼륨 (130 mg) 및 브로모사이클로프로판 (1.82 g)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 180 °C로 1시간, 200 °C로 1시간, 220 °C로 1시간 가열하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.14 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0990] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.62 - 0.88 (m, 4H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 1H).

[0991] 중간체 실시예 Int18.2

[0992] 1-브로모-2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설파닐)벤젠



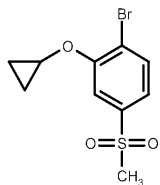
[0993]

[0994] DMF (12 mL) 중 **Int18.1** (1.4 g)의 교반 용액에 소듐 메탄티올레이트 (546 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 물을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.17 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0995] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.59 - 0.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.95 (tt, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

[0996] 중간체 실시예 Int18.3

[0997] 1-브로모-2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설포닐)벤젠



[0998]

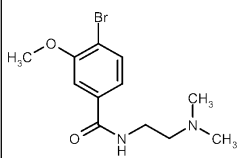
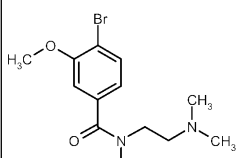
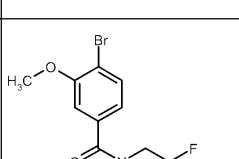
[0999] 클로로포름 (45 mL) 중 Int18.2 (1.15 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (2.98 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 빙조 냉각하면서, 중탄산나트륨 반포화 용액 및 티오황산나트륨 0.2M 용액을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 0.91 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1000] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.09 (tt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

[1001] Int10.2로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int10.14		4-브로모-N-에틸-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드
Int10.15		4-브로모-N-(2-플루오로에틸)-3-메톡시벤즈아미드
Int10.16		4-브로모-3-메톡시-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드
Int10.17		4-브로모-N-(3-플루오로프로필)-3-메톡시벤즈아미드
Int10.18		4-브로모-N-(2,2-디플루오로에틸)-3-메톡시벤즈아미드

[1002]

Int10.19		4-브로모-N-[2-((디메틸아미노)에틸]-3- 메톡시벤즈아미드
Int10.20		4-브로모-N-[2-((디메틸아미노)에틸]-3-메톡시-N- 메틸벤즈아미드
Int10.21		4-브로모-3-메톡시-N-메틸-N- (2,2,2- 트리플루오로에틸)벤즈아미드

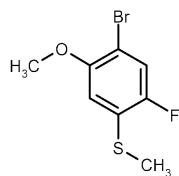
[1003]

[1004]

중간체 실시예 Int10.22.01

[1005]

1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설파닐)벤젠



[1006]

[1007]

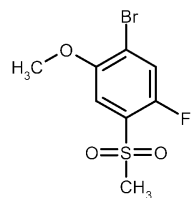
DMF (15 mL) 중 소듐 메탄티올레이트 (0.47 g)의 교반 용액에 1-브로모-4,5-디플루오로-2-메톡시벤젠 (1.5 g)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.46 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1008]

중간체 실시예 Int10.22.02

[1009]

1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설포닐)벤젠



[1010]

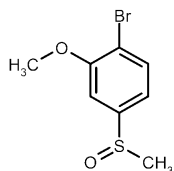
[1011]

클로로포름 (10 mL) 중 Int10.22.01 (485 mg)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (1.30 g)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 중탄산나트륨 반 포화 용액 및 디소듐 설파루티오에이트 용액을 첨가한 후, 혼합물을 r.t.에서 30 분 동안 교반한 다음, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 311 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1012]

중간체 실시예 Int10.23

[1013] 1-브로모-2-메톡시-4-(메틸설퍼닐)벤젠

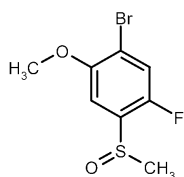


[1014]

[1015] DCM (150 mL) 중 Int10.10 (4.30 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (4.13 g; 순도: 77% w/w)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.43 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1016] 중간체 실시예 Int10.24

[1017] 1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설퍼닐)벤젠

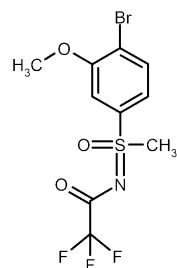


[1018]

[1019] 클로로포름 (60 mL) 중 Int10.22.01 (1.45 g)의 교반 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (mCPBA) (1.29 g; 순도: 77% w/w)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 중탄산나트륨 반포화 용액 및 디소듐 설푸로티오에이트 용액을 첨가한 후, 혼합물을 r.t.에서 30 분 동안 교반하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 950 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1020] 중간체 실시예 Int10.25.01

[1021] N-[(4-브로모-3-메톡시페닐)(메틸)옥시도-λ⁶-설파닐리덴]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

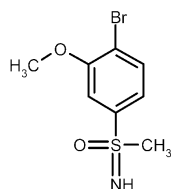


[1022]

[1023] DCM (80 mL) 중 Int10.23 (1.6 g)의 교반 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (1.60 g), 요오드화마그네슘 (1.14 g) 및 디아세트옥시(페닐)-λ³-요오단 (3.41 g)을 첨가한 후, 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 로듐(II)아세테이트 다이머 (142 mg)를 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 뒤, 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.97 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1024] 중간체 실시예 Int10.25.02

[1025] 1-브로모-2-메톡시-4-(S-메틸설퍼논이미도일)벤젠



[1026]

[1027]

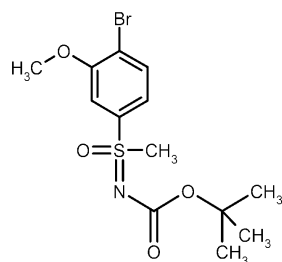
메탄올 (50 mL) 중 **Int10.25.01** (1.95 g)의 교반 용액에 탄산칼륨 (1.50 g)을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 30 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (황산 나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 1.36 g의 표제 화합물을 얻고 다음 단계에 추가 정제없이 사용하였다.

[1028]

중간체 실시예 Int10.25.03

[1029]

tert-부틸 [(4-브로모-3-메톡시페닐)(메틸)옥시도-λ⁶-설파닐리덴]-카르바메이트



[1030]

[1031]

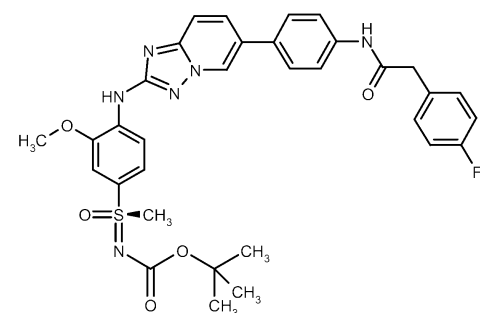
THF (25 mL) 중 **Int10.25.02** (850 mg)의 교반 현탁액에 수소화나트륨 (오일중 60% w/w; 193 mg)을 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.40 g)를 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 890 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1032]

중간체 실시예 Int10.25.04

[1033]

tert-부틸 [(4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시페닐)(메틸)옥시도-λ⁶-설파닐리덴]-카르바메이트

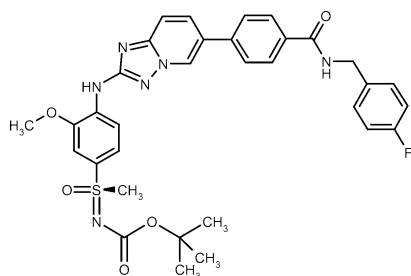


[1034]

[1035]

톨루엔 (10 mL) 및 NMP (5 mL) 중 **Int3.4** (350 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.25.03** (529 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (80 mg) 및 X-Phos (47 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (1.03 g)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 아미노상-실리카겔 칼럼을 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 연마하여 438 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

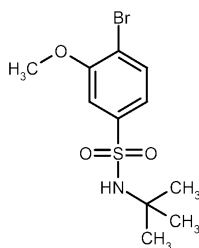
[1036] 중간체 실시예 Int10.25.05

[1037] *tert*-부틸 [(4-[(6-[(4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시페닐)(메틸)옥시도- λ^6 -설파닐리덴]-카르바메이트

[1038]

[1039] 톨루엔 (3 mL) 및 NMP (1.5 mL) 중 **Int5.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.25.03** (151 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (23 mg) 및 X-Phos (13 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (293 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 아미노상-실리카겔 칼럼을 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 연마하여 153 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1040] 중간체 실시예 Int10.26

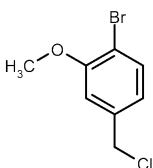
[1041] 4-브로모-*N-tert*-부틸-3-메톡시벤젠설폰아미드

[1042]

[1043] DMF (4.6 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤젠설폰아미드 클로라이드 (350 mg)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL) 및 *tert*-부틸아민 (0.26 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시킨 후, 생성된 잔사를 물 (50 L) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)로 분배하였다. 유기상을 분리한 후, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 315 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1044] 중간체 실시예 Int10.27.01

[1045] 1-브로모-4-(클로로메틸)-2-메톡시벤젠

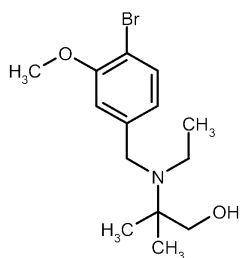


[1046]

[1047] DCM (20 mL) 중 (4-브로모-3-메톡시페닐)메탄올 (660 mg)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.59 mL) 및 메탄설폰아미드 클로라이드 (0.36 mL)를 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 700 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1048] 중간체 실시예 Int10.27.02

[1049] 2-[(4-브로모-3-메톡시벤질)(에틸)아미노]-2-메틸프로판-1-올

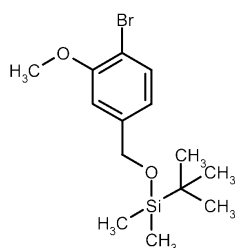


[1050]

[1051] DMF (17 mL) 중 Int10.27.01 (700 mg)의 교반 용액에 탄산칼륨 (1.23 g), 요오드화칼륨 (50 mg) 및 2-(에틸아미노)-2-메틸프로판-1-올 하이드로클로라이드 (0.69 g)를 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 30 분, r.t.에서 60 시간 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM 및 메탄올 (100 : 1 혼합물)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 900 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1052] 중간체 실시예 Int10.28.01

[1053] [(4-브로모-3-메톡시벤질)옥시](*tert*-부틸)디메틸실란

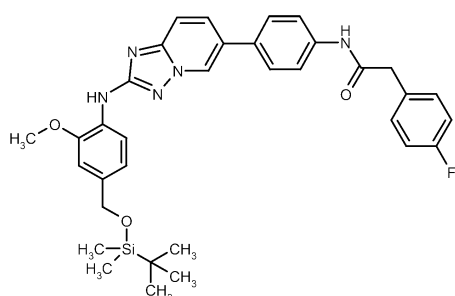


[1054]

[1055] THF (25 mL) 중 (4-브로모-3-메톡시페닐)메탄올 (1.8 g)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.7 mL), 이미다졸 (56 mg) 및 *tert*-부틸(클로로)디페닐실란 (1.5 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 헥산 (1:1 혼합물)으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 2.7 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1056] 중간체 실시예 Int10.28.02

[1057] *N*-[4-(2-[(4-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시]메틸)-2-메톡시페닐]-아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



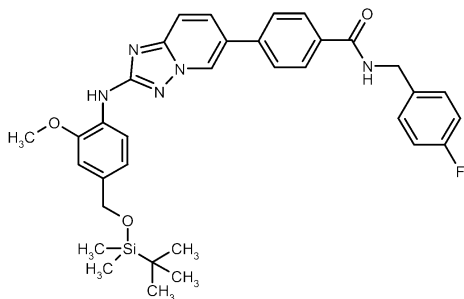
[1058]

[1059] 톨루엔 (4 mL) 및 NMP (1 mL) 중 Int3.4 (100 mg)의 교반 현탁액에 Int10.28.01 (183 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테

르 부가물 (23 mg), X-Phos (13 mg) 및 분말화된 인산칼륨 (293 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 표제 화합물을 조 생성물 (100 mg)로서 얻고 정제없이 다음 단계 (탈보호)에 사용하였다.

[1060] 중간체 실시예 Int10.28.03

[1061] 4-(2-([4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-메톡시페닐)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드

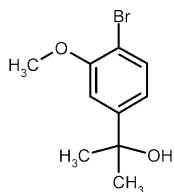


[1062]

[1063] 톨루엔 (4 mL) 및 NMP (1 mL) 중 Int5.2 (100 mg)의 교반 현탁액에 Int10.28.01 (183 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (23 mg), X-Phos (13 mg) 및 분말화된 인산칼륨 (293 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 표제 화합물을 조 생성물 (120 mg)로서 얻고 정제없이 다음 단계 (탈보호)에 사용하였다.

[1064] 중간체 실시예 Int10.29

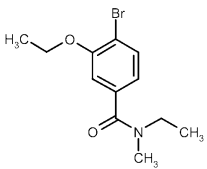
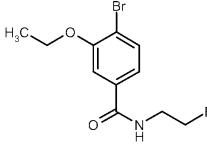
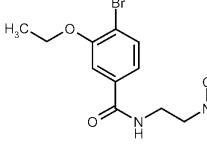
[1065] 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)프로판-2-올



[1066]

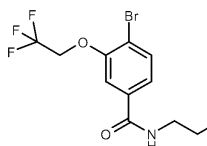
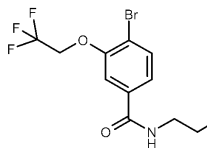
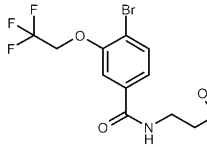
[1067] THF (250 mL) 중 Int10.1 (5.3 g)의 교반 용액에 메틸 브롬화마그네슘 (21.5 mL; c = 3.0 M)을 r.t.에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 3.09 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1068] Int11.2로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int11.18		4-브로모-3-에톡시-N-에틸-N-메틸벤즈아미드
Int11.19		4-브로모-N-(2-플루오로에틸)-N-(2-플루오로에틸)벤즈아미드
Int11.20		4-브로모-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-에톡시벤즈아미드

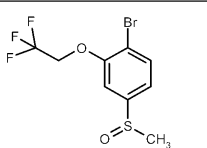
[1069]

[1070] Int12.2로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int12.10		4-브로모-N-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드
Int12.11		4-브로모-N-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드
Int12.12		4-브로모-N-[2-(메틸설포닐)에틸]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드

[1071]

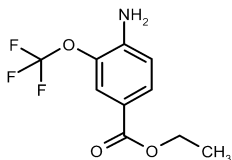
[1072] Int12.8로 출발하여 하기 중간체를 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int12.13		4-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)페닐 메틸 설펡사이드

[1073]

[1074] 중간체 실시예 Int15.07.01

[1075] 에틸 4-아미노-3-(트리플루오로메톡시)벤조에이트

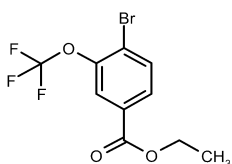


[1076]

[1077] 에탄올 (100 mL) 중 4-아미노-3-(트리플루오로메톡시)벤조산 (5.0 g)의 교반 용액에 티오닐클로라이드 (2.47 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 4.81 g의 표제 화합물을 얻고 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1078] 중간체 실시예 Int15.07.02

[1079] 에틸 4-브로모-3-(트리플루오로메톡시)벤조에이트

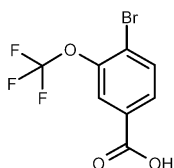


[1080]

[1081] 진한 수성 하이드로브롬산 (53 mL) 중 Int15.07.01 (4.8 g)의 교반 용액에 9.0 mL의 아질산나트륨 3M 용액을 5 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 브롬화구리(1) (2.76 g)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 물 (125 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 4.1 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1082] 중간체 실시예 Int15.07.03

[1083] 4-브로모-3-(트리플루오로메톡시)벤조산

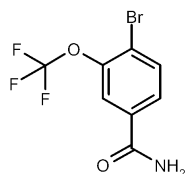


[1084]

[1085] 에탄올 (150 mL) 중 Int15.07.02 (4.1 g)의 교반 용액에 9.8 mL의 수산화나트륨 2M 용액을 첨가하고, 용액을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 염산 수용액을 pH 3에 이를 때까지 첨가하였다. 약 100 mL의 용매를 진공중에 제거하고, 물을 첨가한 후, 잔사를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하여 3.4 g의 표제 화합물을 얻고 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1086] 중간체 실시예 Int15.07.04

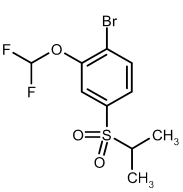
[1087] 4-브로모-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드



[1088]

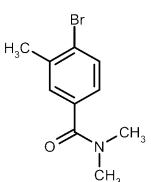
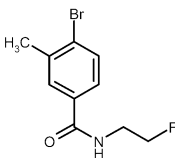
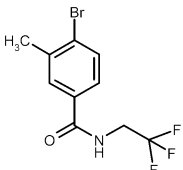
[1089] DCM (80 mL) 중 Int15.07.03 (1.50 g)의 교반 용액에 DMF (0.05 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.85 g)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 DCM (40 mL)에 용해시켰다. 물 (2.0 mL) 중 진한 암모니아 용액을 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.32 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1090] Int17.1로 출발하여 하기 중간체를 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int15.08		4-브로모-3-(디플루오로메톡시)- 페닐 이소프로필 설폰

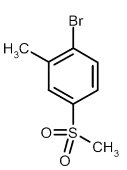
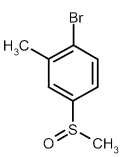
[1091]

[1092] 4-브로모-3-메틸벤조산으로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int15.11		4-브로모-N,N,3-트리메틸- 벤즈아미드
Int15.12		4-브로모-N-(2-플루오로에틸)-3- 메틸벤즈아미드
Int15.13		4-브로모-3-메틸-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸)벤즈아미드

[1093]

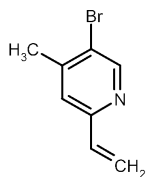
[1094] 1-브로모-2-메틸-4-(메틸설파닐)벤젠으로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int15.14		4-브로모-3-메틸페닐 메틸 설폰
Int15.15		4-브로모-3-메틸페닐 메틸 설폭사이드

[1095]

[1096] **중간체 실시예 Int15.17.01**

[1097] **5-브로모-2-에테닐-4-메틸피리딘**

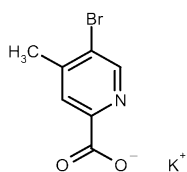


[1098]

[1099] 1-프로판올 (200 mL) 중 2,5-디브로모-4-메틸피리딘 (5.1 g)의 교반 용액에 2M 탄산칼륨 용액 (30 mL), 2,4,6-트리비닐보록신-피리딘 착물 (2.0 g), 트리페닐포스핀 (219 mg) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.40 g)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 헥산 (1:1 혼합물)으로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.66 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1100] **중간체 실시예 Int15.17.02**

[1101] **포타슘 5-브로모-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트**

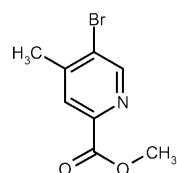


[1102]

[1103] 아세톤 (65 mL) 및 물 (65 mL) 중 **Int15.17.01** (1.66 g)의 교반 용액에 과망간산칼륨 (2.65 g)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공중에 제거하여 2.4 g의 표제 화합물을 조 생성물로서 얻고 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1104] **중간체 실시예 Int15.17.03**

[1105] **메틸 5-브로모-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트**

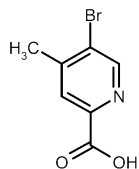


[1106]

[1107] 메탄올 (90 mL) 중 조 생성물 **Int15.17.02** (2.4 g)의 교반 현탁액에 티오닐 디클로라이드 (2.01 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 1.0 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1108] **중간체 실시예 Int15.17.04**

[1109] 5-브로모-4-메틸피리딘-2-카르복실산



[1110]

[1111] THF (20 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 **Int15.17.03** (1.0 g)의 교반 용액에 수산화리튬 수용액 (6.1 mL; $c = 1M$)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 염산을 pH 4에 이를 때까지 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 연속 액체/액체 추출기 (Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH (독일 일메나우 소재) 제품)를 사용하여 16시간 동안 추출하였다. 용매를 진공중에 제거하여 870 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1112] **Int15.17.04**로 출발하여 하기 중간체들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int15.18		5-브로모-N-에틸-4-메틸피리딘-2-카르복사미드
Int15.19		5-브로모-4-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-카르복사미드

[1113]

[1114] 1-브로모-2-플루오로-4-(메틸설파닐)벤젠으로 출발하여 하기 중간체를 상술된 절차와 유사하게 제조하였다.

중간체	구조	명칭
Int15.20		4-브로모-3-플루오로페닐 메틸 설펜

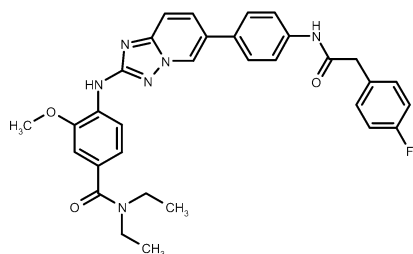
[1115]

[1116] 실시예

[1117] 본 발명의 화합물

[1118] 실시예01.1

[1119] *N,N*-디에틸-4-([6-(4-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노}-3-메톡시벤즈아미드



[1120]

[1121]

톨루엔 (3.5 mL) 및 NMP (0.5 mL) 중 **Int3.4** (150 mg)의 교반 현탁액에 4-브로모-*N,N*-디에틸-3-메톡시벤즈아미드 (237 mg), Pd₂dba₃ (19 mg) 및 rac-BINAP (26 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 탄산세슘 (405 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하고, 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 사이클로헥산에서 연마하여 27 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1122]

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.10 (t, 6H), 3.33 (br. s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.91 - 7.00 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1123]

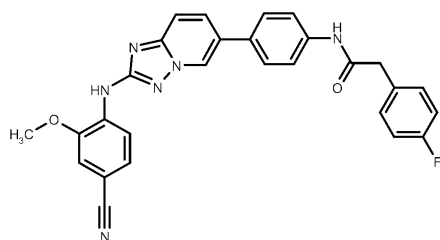
중간체 **Int3.4**로 출발하여, **실시예01.2** 내지 **실시예01.5**를 **실시예01.1**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1124]

실시예01.2

[1125]

N-(4-(2-[(4-시아노-2-메톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



[1126]

[1127]

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1128]

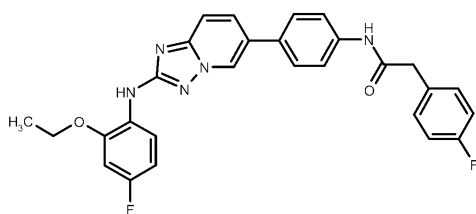
출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-메톡시벤조니트릴

[1129]

실시예01.3

[1130]

N-(4-(2-[(2-에톡시-4-플루오로페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



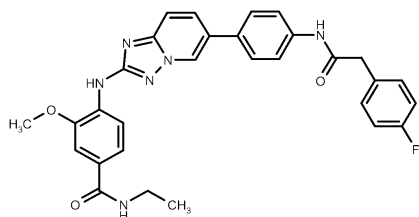
[1131]

[1132] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.76 (td, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1133] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 1-브로모-2-에톡시-4-플루오로벤젠

[1134] 실시예01.4

[1135] *N*-에틸-4-([6-(4-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)페닐][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤즈아미드



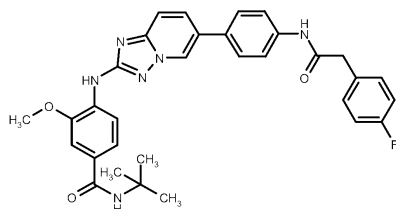
[1136]

[1137] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.35 (m, 3H), 9.11 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1138] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 시판 4-브로모-*N*-에틸-3-메톡시벤즈아미드

[1139] 실시예01.5

[1140] *N-tert*-부틸-4-([6-(4-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)페닐][1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤즈아미드



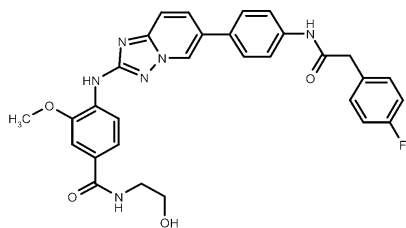
[1141]

[1142] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 - 8.39 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1143] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 시판 4-브로모-*N-tert*-부틸-3-메톡시벤즈아미드

[1144] 실시예01.6

- [1145] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시벤즈아미드



[1146]

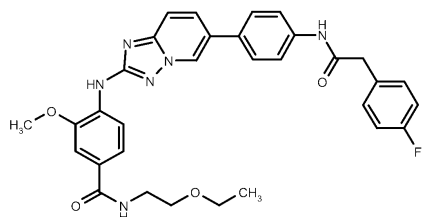
- [1147] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (4.0 mL) 및 NMP (0.4 mL) 중 **Int3.4** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.3** (114 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (23 mg), X-Phos (13 mg) 및 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130℃로 가열하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 40 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

- [1148] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.41 - 3.54 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.37 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

- [1149] 중간체 **Int3.4**로 출발하여, 실시예01.7 내지 실시예01.11을 실시예01.6의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1150] 실시예01.7

- [1151] *N*-(2-에톡시에틸)-4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-3-메톡시벤즈아미드



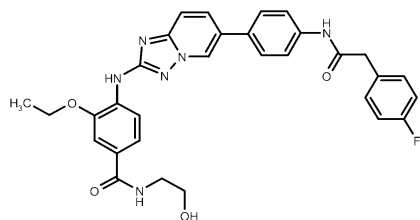
[1152]

- [1153] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 3.34 - 3.50 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.23 - 8.34 (m, 2H), 8.39 (t, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

- [1154] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-*N*-(2-에톡시에틸)-3-메톡시벤즈아미드 (**Int10.6**)

[1155] 실시예01.8

- [1156] 3-에톡시-4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드



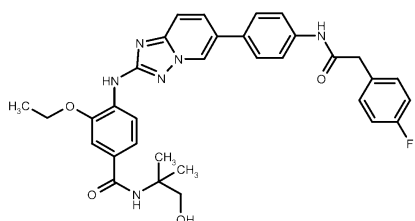
[1157]

[1158] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (t, 3H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.70 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 - 8.36 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1159] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드 (**Int11.5**)

[1160] 실시예01.9

[1161] 3-에톡시-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드



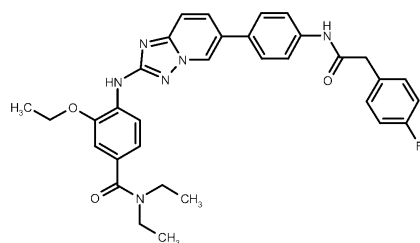
[1162]

[1163] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.50 (m, 5H), 7.58 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1164] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드 (**Int11.7**)

[1165] 실시예01.10

[1166] 3-에톡시-*N,N*-디에틸-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드



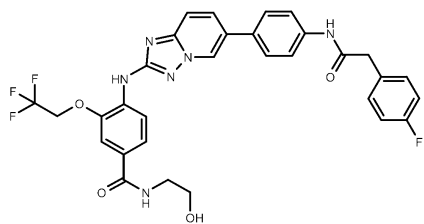
[1167]

[1168] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , 검출 시그널): δ [ppm]= 1.09 (t, 6H), 1.39 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1169] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N,N*-디에틸벤즈아미드 (**Int11.8**)

[1170] 실시예01.11

- [1171] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



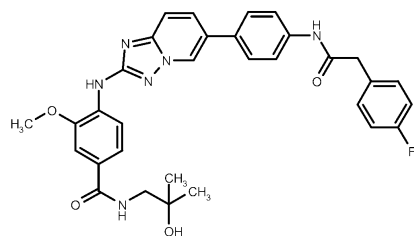
[1172]

- [1173] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.25 - 3.37 (m, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.78 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

- [1174] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 (**Int12.3**)

[1175] 실시예01.12

- [1176] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-메톡시벤즈아미드



[1177]

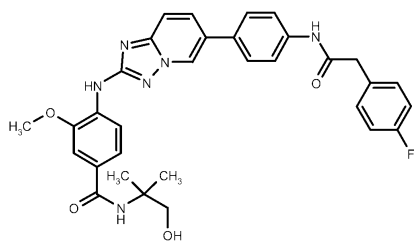
- [1178] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 **Int3.4** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.4** (167 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (23 mg) 및 X-Phos (13 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 재결정하여 106 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

- [1179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.23 - 8.39 (m, 2H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).

- [1180] 중간체 **Int3.4**로 출발하여, 실시예01.13 내지 실시예01.18을 실시예01.12의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1181] 실시예01.13

- [1182] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드



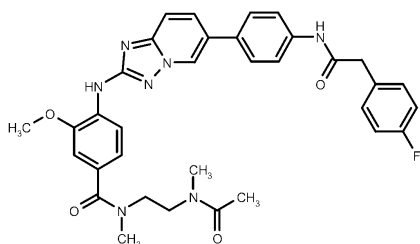
[1183]

[1184] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.93 (t, 1H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.49 (m, 5H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 2H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1185] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-*N*-(1-하이드록시-2-메틸-프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드 (**Int10.5**)

[1186] 실시예01.14

[1187] *N*-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노)-페닐]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노]-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드



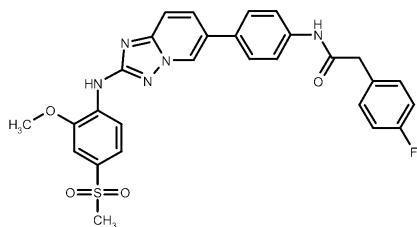
[1188]

[1189] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.97 (s, 3H), 2.71 - 3.13 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 8.32 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

[1190] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; *N*-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드 (**Int10.8**)

[1191] 실시예01.15

[1192] 2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-[[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드



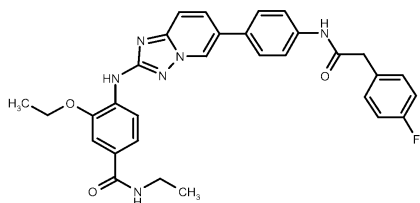
[1193]

[1194] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H).

[1195] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 1-브로모-2-메톡시-4-(메틸-설포닐)벤젠 (**Int10.11**)

[1196] 실시예01.16

[1197] 3-에톡시-*N*-에틸-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드



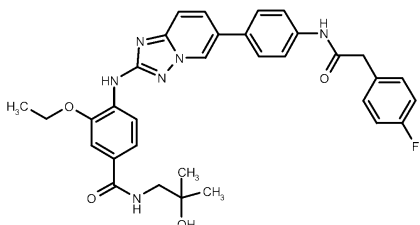
[1198]

[1199] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.21 – 3.27 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 – 7.51 (m, 2H), 7.59 – 7.77 (m, 5H), 7.91 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 – 8.34 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

[1200] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-에틸벤즈아미드 (**Int11.4**)

[1201] 실시예01.17

[1202] 3-에톡시-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드



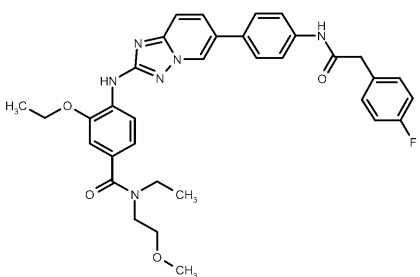
[1203]

[1204] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.09 – 7.17 (m, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.48 – 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.66 – 7.76 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.10 – 8.18 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 9.05 – 9.17 (m, 1H), 10.29 (s, 1H).

[1205] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드 (**Int11.6**)

[1206] 실시예01.18

[1207] 3-에톡시-*N*-에틸-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드



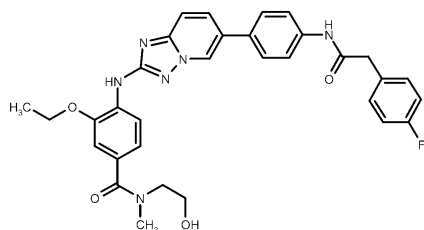
[1208]

[1209] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (br. s., 6H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 6.92 – 7.03 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 – 7.78 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1210] 출발 물질: 중간체 **Int3.4**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-에틸-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드 (**Int11.9**)

[1211] 실시예01.19

[1212] 3-에톡시-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드



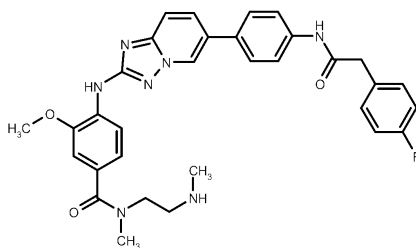
[1213]

[1214] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.5 mL) 중 **Int3.4** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int11.11** (176 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (16 mg) 및 X-Phos (9 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 추가의 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (16 mg) 및 X-Phos (9 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하고, 혼합물을 2시간 동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 메탄올 (10:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사에 에탄올 (5 mL) 및 2N 염산 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 디이소프로필 에테르에서 연마하여 84 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1215] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.40 (t, 3H), 2.95 (br. s., 3H), 3.32 - 3.60 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (br. d, 1H), 10.28 (s, 1H).

[1216] 실시예01.20

[1217] 4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-*N*-메틸-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]벤즈아미드



[1218]

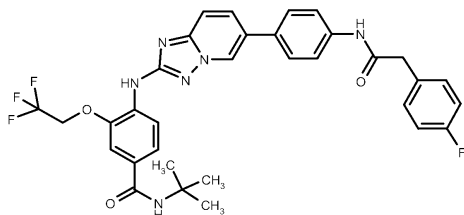
[1219] DCM (3 mL) 중 **중간체 실시예 Int16.1** (125 mg)의 교반 현탁액에 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 78 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1220] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 검출 시그널): δ [ppm]= 2.30 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H),

10.05 (s, 1H).

[1221] 실시예01.21

[1222] *N-tert*-부틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]-아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



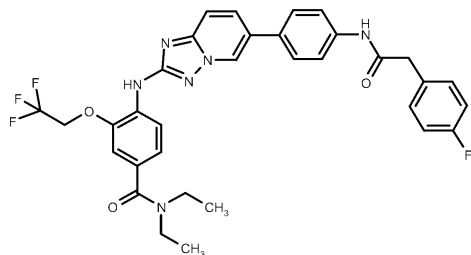
[1223]

[1224] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (100 mg), *N-tert*-부틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 Int13.2 (133 mg), 클로로(디사이클로헥실-(2',4',6'-트리아이소프로필-3,6-디-메톡시-바이페닐-2-일)포스핀-[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) (8.8 mg), Brett-Phos (5.9 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (48.6 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (2.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 130 °C로 가열한 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 5:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 34 mg (18%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1225] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1226] 실시예01.22

[1227] *N,N*-디에틸-4-{[6-(4-{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



[1228]

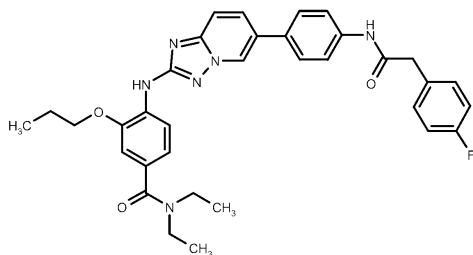
[1229] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (40.5 mg), *N,N*-디에틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 Int15.2 (54 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) *tert* 부틸 메틸에테르 부가물 (3.7 mg), X-Phos (2.1 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (19.7 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (1.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 130 °C로 가열한 후, DCM으로 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 2:1 - 4:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 25 mg (35%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1230] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), (4H 수중), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.21 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94

(dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H).

[1231] 실시예01.23

[1232] *N,N*-디에틸-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}-3-프로폭시벤즈아미드



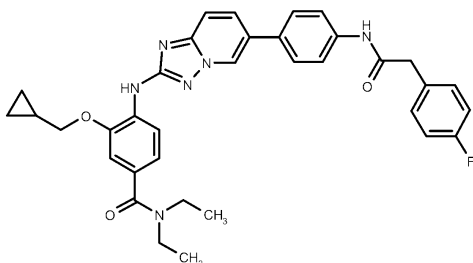
[1233]

[1234] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (79 mg), *N,N*-디에틸-4-요오도-3-프로폭시벤즈아미드 Int15.3 (95 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) *tert* 부틸 메틸에테르 부가물 (7.2 mg), X-Phos (4.2 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (38.5 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (1.6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 130 °C로 가열한 후, DCM으로 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 2:1 - 8:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 45 mg (35%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1235] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.04 (t, 3H), 1.13 (t, 6H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1236] 실시예01.24

[1237] 3-(사이클로프로필메톡시)-*N,N*-디에틸-4-{{[6-(4-{{[(4-플루오로페닐)아세틸]-아미노}-페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]아미노}벤즈아미드



[1238]

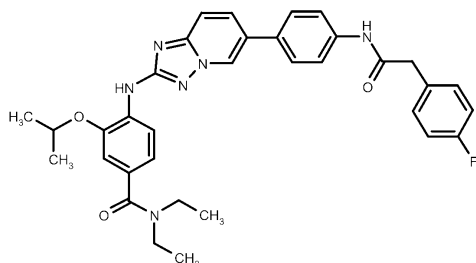
[1239] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (61 mg), 3-(사이클로프로필메톡시)-*N,N*-디에틸-4-요오도벤즈아미드 Int15.4 (76 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) *tert* 부틸 메틸에테르 부가물 (5.6 mg), X-Phos (3.2 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (29.8 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (1.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 130 °C로 가열한 후, 포화 탄산나트륨 용액으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 2:1 - 4:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 30 mg (28%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1240] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0.39 (q, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 1.12 (t, 6H), 1.30 - 1.40 (m,

1H), 3.31 - 3.39 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H).

[1241] 실시예01.25

[1242] *N,N*-디에틸-4-([6-(4-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)페닐)-[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노-3-이소프로폭시벤즈아미드



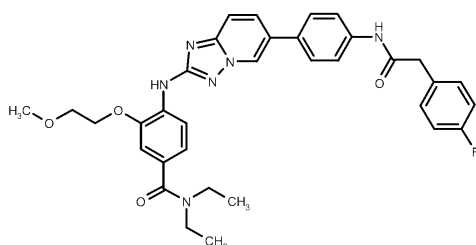
[1243]

[1244] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (79 mg), *N,N*-디에틸-4-요오도-3-이소프로폭시벤즈아미드 Int15.5 (95 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) *tert* 부틸 메틸에테르 부가물 (7.2 mg), X-Phos (4.2 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (38.5 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (1.6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 130 °C로 가열한 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 2:1 - 8:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 27 mg (20%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1245] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), 1.36 (d, 6H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1246] 실시예01.26

[1247] *N,N*-디에틸-4-([6-(4-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)페닐)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노-3-(2-메톡시에톡시)벤즈아미드



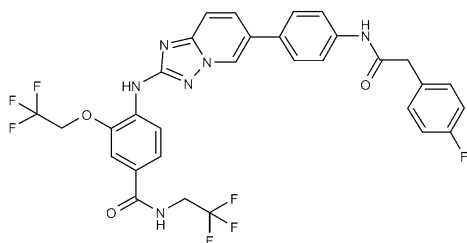
[1248]

[1249] *N*-[4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드 (Int3.4) (60 mg), *N,N*-디에틸-4-요오도-3-(2-메톡시에톡시)벤즈아미드 Int15.6 (75 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) *tert* 부틸 메틸에테르 부가물 (5.5 mg), X-Phos (3.2 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (29 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (0.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 130 °C로 가열한 후, DCM으로 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (20 g, 용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 2:1 - 1:0) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 12 mg (12%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.74 - 3.78 (m, 2H), 4.22 - 4.26 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 - 9.14 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1251] 실시예01.27

[1252] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-2-일}아미노}-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



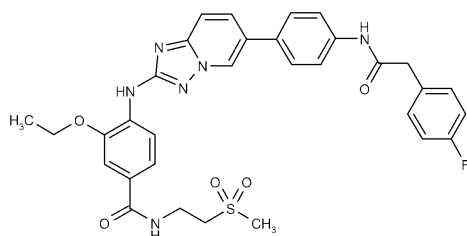
[1253]

[1254] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.4 mL) 중 Int3.4 (85 mg)의 교반 현탁액에 Int12.4 (156 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (14 mg) 및 X-Phos (8 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (250 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 122 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1255] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

[1256] 실시예01.28

[1257] 3-에톡시-4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-2-일}아미노}-N-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드



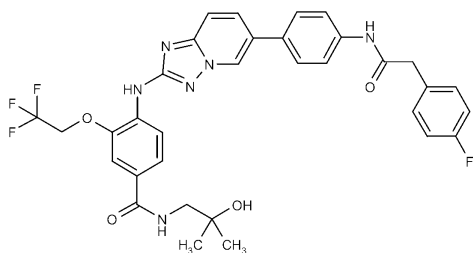
[1258]

[1259] Int3.4 및 Int11.12로 출발하여, 실시예01.28을 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1260] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.60 - 3.74 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

[1261] 실시예01.29

- [1262] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



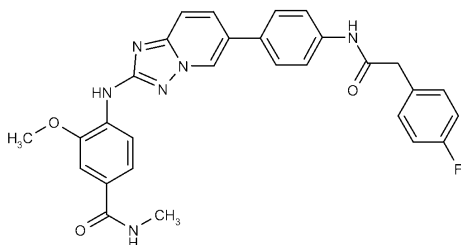
[1263]

- [1264] Int3.4 및 Int12.6으로 출발하여, 실시예01.29를 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

- [1265] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.12 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

- [1266] 실시예01.30

- [1267] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드



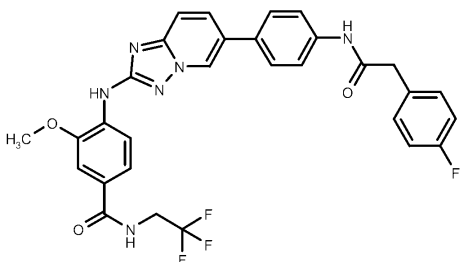
[1268]

- [1269] Int3.4 및 4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드로 출발하여, 실시예01.30을 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

- [1270] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.79 (d, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 3H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

- [1271] 실시예01.31

- [1272] 4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일}아미노}-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



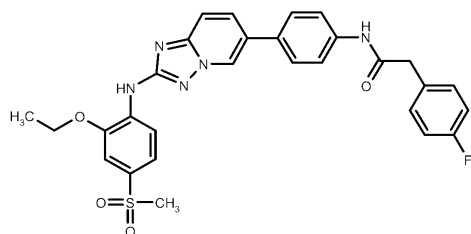
[1273]

- [1274] Int3.4 및 Int10.12로 출발하여, 실시예01.31을 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1275] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.70 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.12 - 9.18 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

[1276] 실시예01.32

[1277] *N*-[4-(2-{[2-에톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



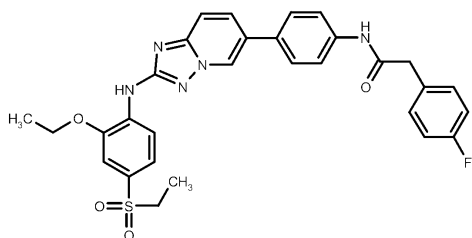
[1278]

[1279] 톨루엔 (5.0 mL) 및 NMP (2.5 mL) 중 **Int3.4** (200 mg)의 교반 현탁액에 **Int11.15** (232 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (46 mg) 및 X-Phos (27 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (587 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 아미노상-실리카겔 칼럼을 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 DCM에서 연마하여 150 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1280] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 9.10 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1281] 실시예01.33

[1282] *N*-[4-(2-{[2-에톡시-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



[1283]

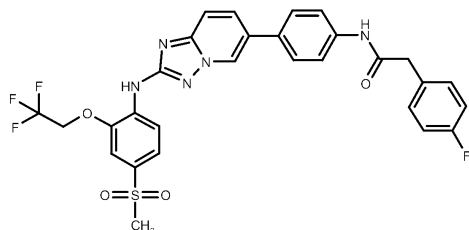
[1284] 톨루엔 (2.5 mL) 및 NMP (1.4 mL) 중 **Int3.4** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int11.17** (122 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (23 mg) 및 X-Phos (13 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (293 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 35분 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 아미노상-실리카겔 칼럼을 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 DCM에서 연마하여 68 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45

- 8.55 (m, 2H), 9.11 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1286] 실시예01.34

[1287] 2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드



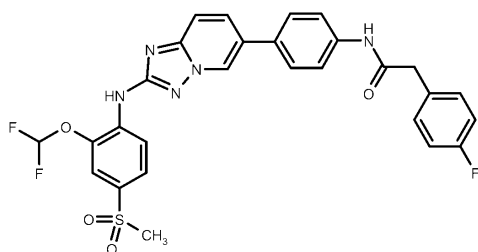
[1288]

[1289] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (15 mL) 및 NMP (5 mL) 중 Int3.4 (500 mg)의 교반 현탁액에 Int12.9 (600 mg), 클로로 (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (114 mg), X-Phos (67 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (1.03 g)을 첨가하였다. 튜브를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 16시간 동안 120℃로 가열하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 연마하여 600 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1290] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 7H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1291] 실시예01.35

[1292] N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



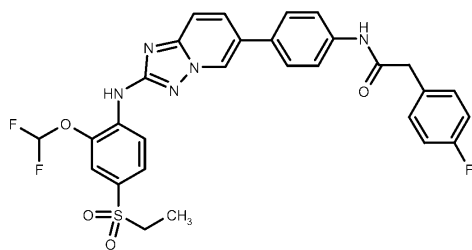
[1293]

[1294] Int3.4 및 Int17.3으로 출발하여, 실시예01.35를 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1295] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.82 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.13 - 9.16 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1296] 실시예01.36

[1297] N-[4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



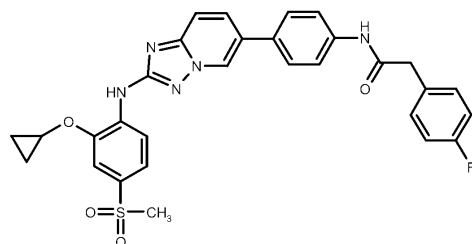
[1298]

[1299] Int3.4 및 Int17.5로 출발하여, 실시예01.36을 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1300] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

[1301] 실시예01.37

[1302] *N*-[4-(2-((2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설폰닐)페닐)아미노)[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드



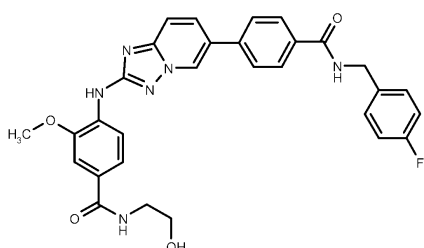
[1303]

[1304] 톨루엔 (2.5 mL) 및 NMP (1.4 mL) 중 Int3.4 (98 mg)의 교반 현탁액에 Int18.3 (118 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (22 mg) 및 X-Phos (13 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (288 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 35분 동안 85 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 아미노상-실리카겔 칼럼을 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 DCM에서 연마하여 65 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1305] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.72 - 0.94 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.03 - 4.14 (m, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

[1306] 실시예02.1

[1307] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시벤즈아미드



[1308]

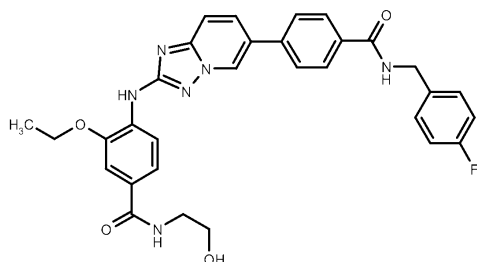
[1309] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (4.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 **Int5.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.3** (114 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (23 mg), X-Phos (13 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130℃로 가열하였다. DCM 및 메탄올 (100:1)의 혼합물을 첨가하고, 고체를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 70 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1310] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 - 8.05 (m, 5H), 8.22 - 8.40 (m, 3H), 9.11 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).

[1311] 중간체 **Int5.2**로 출발하여, 실시예02.2 내지 실시예02.4를 실시예02.1의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1312] 실시예02.2

[1313] 3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드



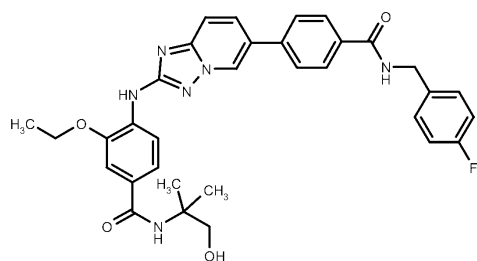
[1314]

[1315] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.88 - 8.04 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

[1316] 출발 물질: 중간체 **Int5.2**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시-에틸)벤즈아미드 (**Int11.5**)

[1317] 실시예02.3

[1318] 3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드



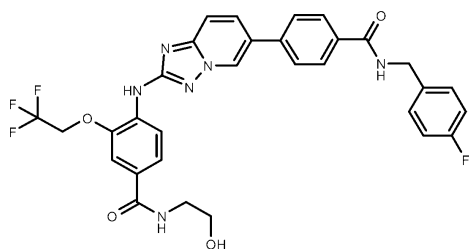
[1319]

[1320] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.28 - 7.51 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (d, 1H).

[1321] 출발 물질: 중간체 **Int5.2**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드 (**Int11.7**)

[1322] 실시예02.4

[1323] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



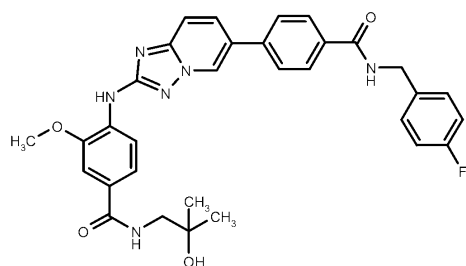
[1324]

[1325] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.29 - 3.36 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.56 - 7.74 (m, 3H), 7.85 - 8.07 (m, 5H), 8.24 - 8.39 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.24 - 9.33 (m, 1H).

[1326] 출발 물질: 중간체 **Int5.2**; 4-브로모-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 (**Int12.3**)

[1327] 실시예02.5

[1328] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-메톡시벤즈아미드



[1329]

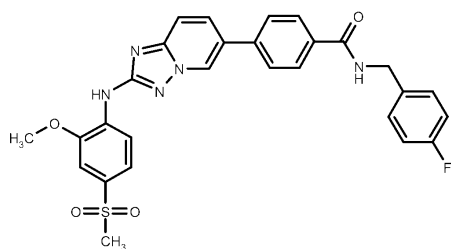
[1330] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (1.5 mL) 중 **Int5.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.4** (167 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (23 mg) 및 X-Phos (13 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에틸 아세테이트로 재결정하여 72 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1331] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 5H), 8.16 (t, 1H), 8.26 - 8.39 (m, 2H), 9.07 - 9.17 (m, 1H), 9.27 (d, 1H).

[1332] 중간체 **Int5.2**로 출발하여, 실시예02.6 내지 실시예02.7을 실시예02.5의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1333] 실시예02.6

- [1334] *N*-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드



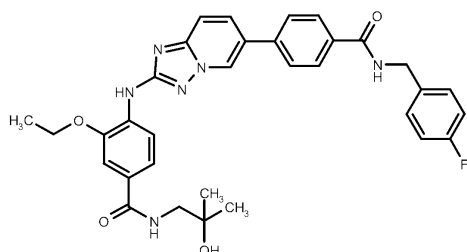
[1335]

- [1336] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 4H), 8.03 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.25 - 9.32 (m, 1H).

- [1337] 출발 물질: 중간체 **Int5.2**; 1-브로모-2-메톡시-4-(메틸-설포닐)벤젠 (**Int10.11**)

[1338] 실시예02.7

- [1339] 3-에톡시-4-[(6-{4-[4-(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드



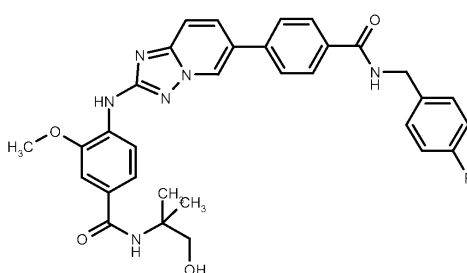
[1340]

- [1341] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.06 (m, 5H), 8.14 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

- [1342] 출발 물질: 중간체 **Int5.2**; 4-브로모-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드 (**Int11.6**)

[1343] 실시예02.8

- [1344] 4-[(6-{4-[4-(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-메톡시벤즈아미드



[1345]

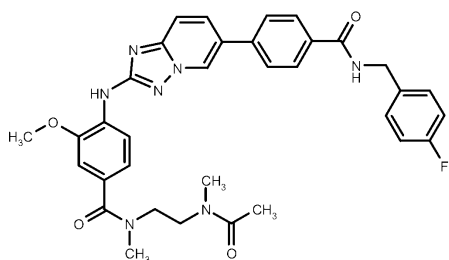
- [1346] 톨루엔 (6.5 mL) 및 NMP (3.0 mL) 중 **Int5.2** (250 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.5** (314 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (57 mg) 및 X-Phos (34 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (734 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르

곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피에 이어 실리카겔 크로마토그래피하여 210 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.28 (br. s., 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (dd, 1H).

[1348] 실시예02.9

[1349] *N*-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]-페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드



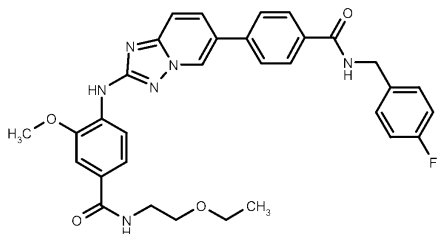
[1350]

[1351] 중간체 **Int5.2** 및 *N*-(2-[아세틸(메틸)아미노]에틸)-4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드 (**Int10.8**)로 출발하여, 실시예02.9를 실시예02.8의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1352] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.97 (s, 3H), 2.72 - 3.15 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96 - 8.06 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.18 (s, 1H).

[1353] 실시예02.10

[1354] *N*-(2-에톡시에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]-페닐}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드



[1355]

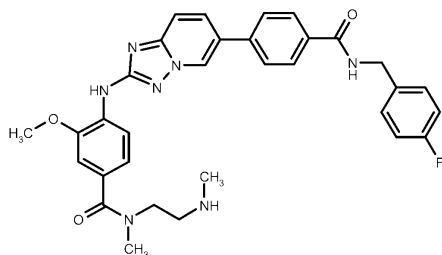
[1356] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.3 mL) 중 **Int5.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.6** (125 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (23 mg), X-Phos (13 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (133 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130°C로 가열하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 70 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1357] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 3.34 - 3.50 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.29 - 8.35 (m, 2H),

8.40 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

[1358] 실시예02.11

[1359] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-메틸-*N*-(2-(메틸아미노)에틸)벤즈아미드



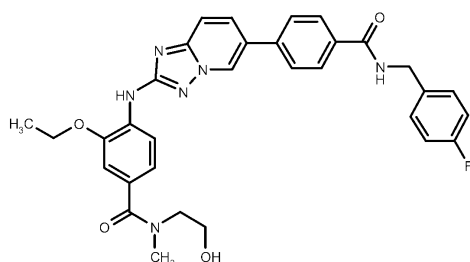
[1360]

[1361] DCM (1 mL) 중 **중간체 실시예 Int16.2** (65 mg)의 교반 현탁액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 38 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1362] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 검출 시그널): δ [ppm]= 2.30 (s, 3H), 2.69 – 2.76 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.04 – 7.18 (m, 4H), 7.41 (dd, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96 – 8.06 (m, 4H), 8.31 (d, 1H), 8.84 – 8.91 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

[1363] 실시예02.12

[1364] 3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드



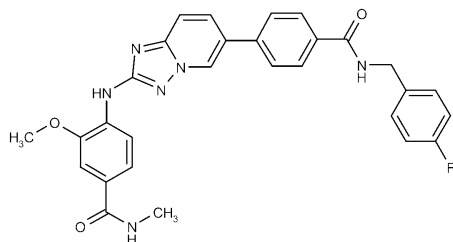
[1365]

[1366] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (1.3 mL) 중 **Int5.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int11.11** (176 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (16 mg) 및 X-Phos (9 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (294 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 메탄올 (10:1)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사에 에탄올 (5 mL) 및 2N 염산 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 반포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피로 고체를 얻고 디이소프로필 에테르에서 연마하여 27 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1367] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.40 (t, 3H), 2.96 (br. s., 3H), 3.32 – 3.63 (m, 4H), 4.13 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.99 – 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.86 – 8.05 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

[1368] 실시예02.13

[1369] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드



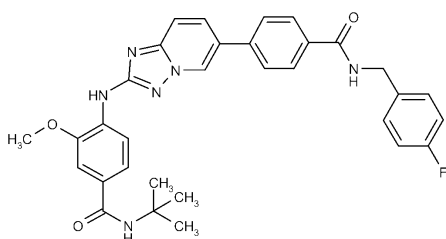
[1370]

[1371] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.4 mL) 중 **Int5.2** (90 mg)의 교반 현탁액에 4-브로모-3-메톡시-*N*-메틸벤즈아미드 (104 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (14 mg) 및 X-Phos (8 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 분말화된 인산칼륨 (254 mg)을 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 95 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1372] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.80 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.27 - 8.38 (m, 3H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

[1373] 실시예02.14

[1374] *N*-*tert*-부틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드



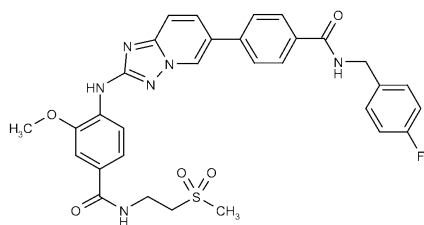
[1375]

[1376] **Int5.2** 및 4-브로모-*N*-*tert*-부틸-3-메톡시벤즈아미드로 출발하여, 실시예02.14를 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1377] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.29 - 8.35 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

[1378] 실시예02.15

[1379] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드



[1380]

[1381]

Int5.2 및 Int10.13으로 출발하여, 실시예02.15를 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1382]

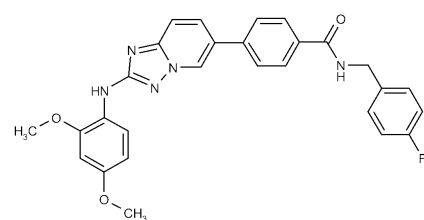
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

[1383]

실시예02.16

[1384]

4-{2-[(2,4-디메톡시페닐)아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일}-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



[1385]

[1386]

Int5.2 및 1-브로모-2,4-디메톡시벤젠으로 출발하여, 실시예02.16을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1387]

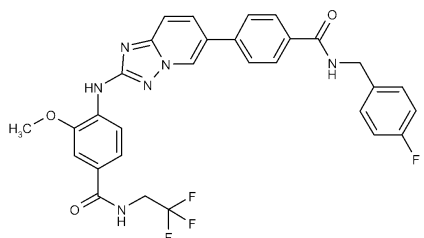
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 3H), 7.93 - 8.03 (m, 4H), 9.14 (t, 1H), 9.21 (d, 1H).

[1388]

실시예02.17

[1389]

4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[1390]

[1391]

Int5.2 및 Int10.12로 출발하여, 실시예02.17을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

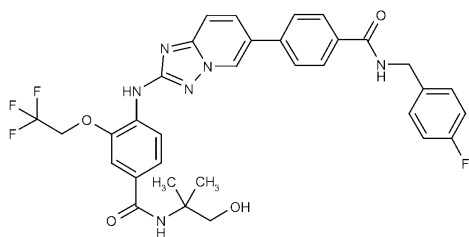
[1392]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.96 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

[1393]

실시예02.18

- [1394] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



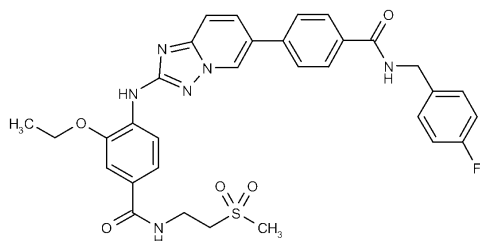
[1395]

- [1396] Int5.2 및 Int12.5로 출발하여, 실시예02.18을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

- [1397] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 3H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

- [1398] 실시예02.19

- [1399] 3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-(메틸설포닐)에틸)벤즈아미드



[1400]

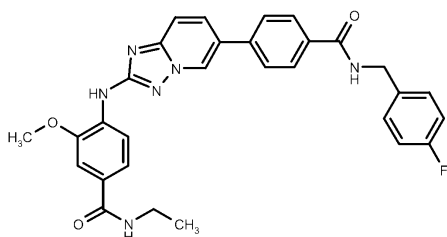
- [1401] Int5.2 및 Int11.12로 출발하여, 실시예02.19를 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

- [1402] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (t, 2H),

- [1403] 3.59 - 3.68 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 2H), 7.96 - 8.05 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

- [1404] 실시예02.20

- [1405] *N*-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드



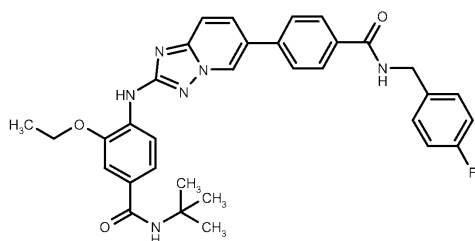
[1406]

- [1407] Int5.2 및 4-브로모-*N*-에틸-3-메톡시벤즈아미드로 출발하여, 실시예013.21을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1408] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.10 (t, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 – 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.88 – 7.93 (m, 2H), 7.98 (d, 3H), 8.29 – 8.35 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

[1409] 실시예02.21

[1410] *N-tert*-부틸-3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]벤즈아미드



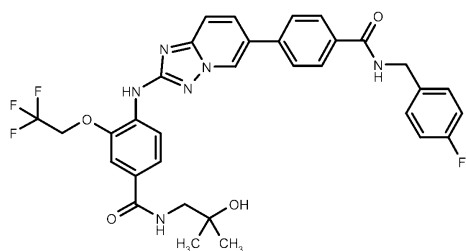
[1411]

[1412] Int5.2 및 Int11.3으로 출발하여, 실시예02.21을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1413] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.90 – 7.98 (m, 2H), 7.99 – 8.08 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (s, 1H).

[1414] 실시예02.22

[1415] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



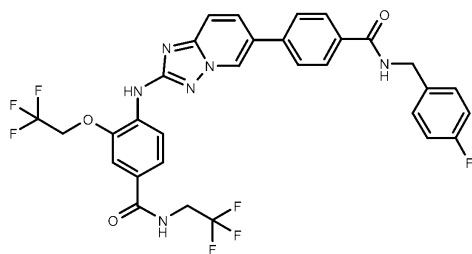
[1416]

[1417] Int5.2 및 Int12.6으로 출발하여, 실시예02.22를 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1418] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (s, 6H), 3.28 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.63 – 7.78 (m, 3H), 7.91 – 7.99 (m, 2H), 7.99 – 8.09 (m, 3H), 8.19 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

[1419] 실시예02.23

[1420] 4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일)아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



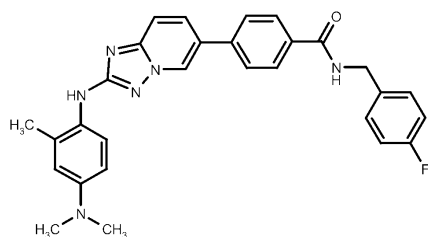
[1421]

[1422] Int5.2 및 Int12.4로 출발하여, 실시예02.23을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1423] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.67 - 7.78 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.38 - 8.46 (m, 2H), 8.94 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.29 - 9.35 (m, 1H).

[1424] 실시예02.24

[1425] 4-(2-([4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



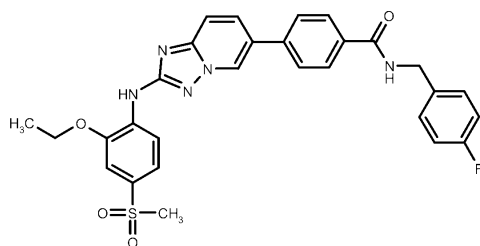
[1426]

[1427] Int5.2 및 4-브로모-*N,N*,3-트리메틸아닐린으로 출발하여, 실시예02.24를 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1428] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 4.48 (d, 2H), 6.53 - 6.64 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 3H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.12 (t, 1H).

[1429] 실시예02.25

[1430] 4-(2-([2-에톡시-4-(메틸설포닐)페닐]아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



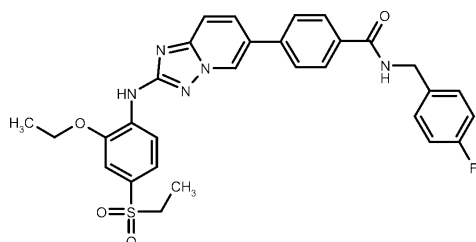
[1431]

[1432] Int5.2 및 Int11.15로 출발하여, 실시예02.25를 실시예01.32의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1433] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.44 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.49 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.27 (dd, 1H).

[1434] 실시예02.26

[1435] 4-(2-{[2-에톡시-4-(에틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



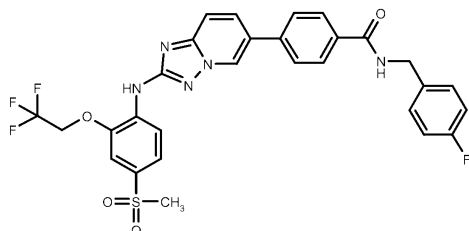
[1436]

[1437] Int5.2 및 Int11.17로 출발하여, 실시예02.26을 실시예01.33의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1438] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85 - 8.08 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

[1439] 실시예02.27

[1440] *N*-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-6-일)벤즈아미드



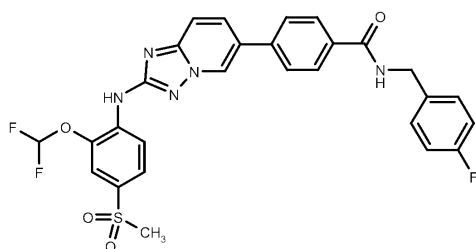
[1441]

[1442] Int5.2 및 Int12.9로 출발하여, 실시예02.27을 실시예01.32의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1443] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.85 - 8.09 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

[1444] 실시예02.28

[1445] 4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로-[1,5-*a*]-피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



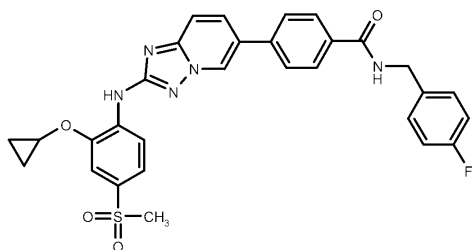
[1446]

[1447] Int5.2 및 Int17.3으로 출발하여, 실시예02.28을 실시예01.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1448] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.23 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.33 (m, 1H), 9.51 (s, 1H).

[1449] 실시예02.29

[1450] 4-(2-([2-(사이클로프로필옥시)-4-(메틸설포닐)페닐]아미노)[1,2,4]트리아졸로-[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(4-플루오로벤질)벤즈아미드



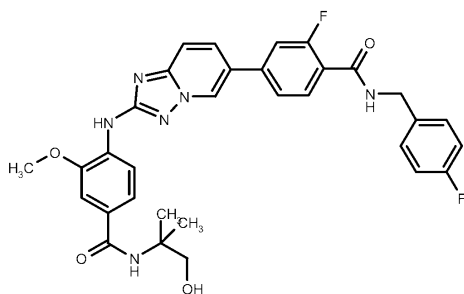
[1451]

[1452] Int5.2 및 Int18.3으로 출발하여, 실시예02.29를 실시예01.37의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1453] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.83 - 0.96 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 4.13 (tt, 1H), 4.50 (d, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 - 8.05 (m, 4H), 8.07 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

[1454] 실시예03.1

[1455] 2-플루오로-*N*-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]벤즈아미드



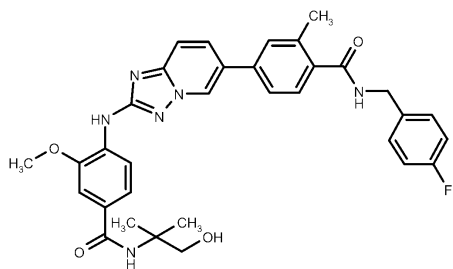
[1456]

[1457] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (4.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 Int6.2 (100 mg)의 교반 현탁액에 Int10.5 (119 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (22 mg), X-Phos (13 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (280 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130℃로 가열하였다. DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가하고, 고체를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에틸 아세테이트에서 연마하여 40 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1458] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.30 - 7.51 (m, 5H), 7.63 - 7.75 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.24 - 8.37 (m, 2H), 8.85 - 8.96 (m, 1H), 9.32 (d, 1H).

[1459] 실시예04.1

[1460] *N*-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트

리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일]-2-메틸벤즈아미드

[1461]

[1462]

밀폐 튜브에서 톨루엔 (4.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 **Int7.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.5** (120 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (22 mg), X-Phos (13 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (282 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130℃로 가열하였다. DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가하고, 고체를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 45 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1463]

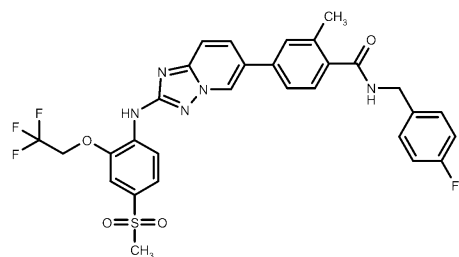
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.89 – 4.97 (m, 1H), 7.09 – 7.21 (m, 2H), 7.31 – 7.50 (m, 6H), 7.61 – 7.73 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.23 – 8.35 (m, 2H), 8.85 (t, 1H), 9.19 (dd, 1H).

[1464]

실시예04.2

[1465]

N-(4-플루오로벤질)-2-메틸-4-(2-([4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드



[1466]

[1467]

Int7.2 및 Int12.9로 출발하여, 실시예04.2를 실시예04.1의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1468]

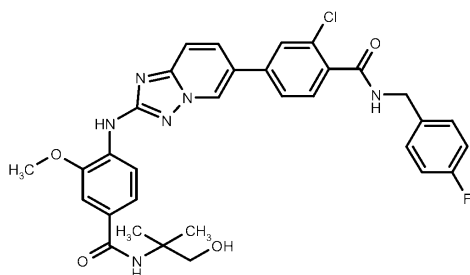
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.09 – 7.21 (m, 2H), 7.32 – 7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.58 – 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 9.22 (dd, 1H).

[1469]

실시예05.1

[1470]

2-클로로-N-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)
[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]벤즈아미드



[1471]

[1472]

밀폐 튜브에서 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (0.3 mL) 중 **Int8.2** (100 mg)의 교반 현탁액에 **Int10.5** (115 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (221 mg), X-Phos (12 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (268 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 3시간 동안 100℃로 가열하였다. DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가하고, 고체를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피에 이어 조제용 역상 HPLC를 하여 고체를 얻고 DCM 및 디이소프로필 에테르에서 재결정하여 35 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1473]

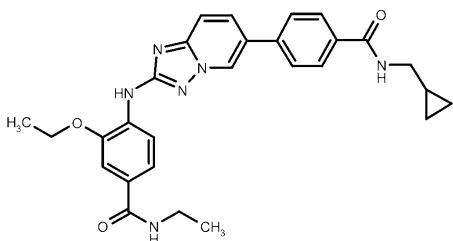
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.94 - 8.04 (m, 2H), 8.25 - 8.35 (m, 2H), 9.02 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

[1474]

실시예06.1

[1475]

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-에틸벤즈아미드



[1476]

[1477]

톨루엔 (44.0 mL) 및 NMP (9.0 mL) 중 **Int5.4** (1500 mg)의 교반 현탁액에 4-브로모-3-에톡시-*N*-에틸벤즈아미드 (**Int11.4**) (1762 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (242 mg) 및 X-Phos (140 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 소듐 *tert*-부톡사이드 (2.35 g)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하고, 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 침전된 고체를 여과로 분리하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 DCM에서 연마하여 2.2 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1478]

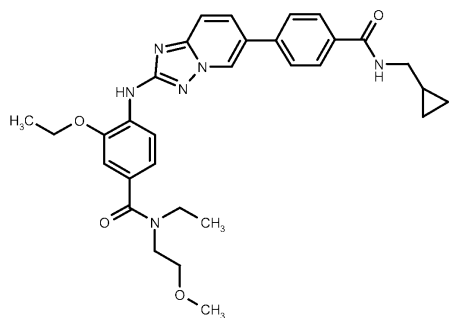
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.16 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.95 - 1.05 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

[1479]

실시예06.2

[1480]

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-에틸-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드



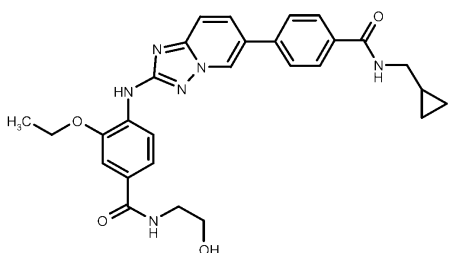
[1481]

[1482] 톨루엔 (3.0 mL) 중 **Int5.4** (96 mg)의 교반 현탁액에 4-브로모-3-에톡시-*N*-에틸-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드 (**Int11.9**) (206 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (13 mg) 및 X-Phos (8 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 r.t.에서 5분 동안 교반하였다. 소듐 *tert*-부톡사이드 (150 mg)를 첨가하고, 플라스크를 2회 탈기한 후, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 이어 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물에서 연마하여 62 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1483] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.17 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.47 (m, 2H), 0.92 - 1.14 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 - 3.58 (m, 6H), 4.13 (q, 2H), 6.93 - 7.05 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

[1484] 실시예06.3

[1485] 4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-3-에톡시-*N*-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드



[1486]

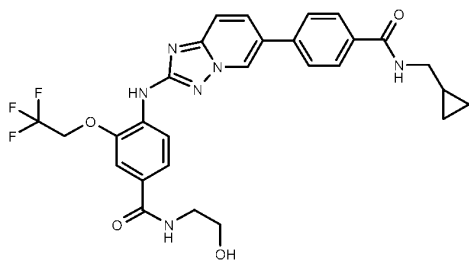
[1487] 밀폐 튜브에서 톨루엔 (4.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 **Int5.4** (80 mg)의 교반 현탁액에 **Int11.5** (112 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸에테르 부가물 (22 mg), X-Phos (13 mg), 및 분말화된 인산칼륨 (276 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 오일조에서 2시간 동안 130°C로 가열하였다. DCM 및 메탄올의 혼합물 (100:1)을 첨가하고, 고체를 여과로 제거한 후, 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 따뜻한 에탄올에서 연마하여 75 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1488] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.18 - 0.24 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.69 - 4.74 (m, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 4H), 8.01 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.28 (dd, 1H).

[1489] 실시예06.4

[1490] 4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-*N*-(2-하이드

록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



[1491]

[1492]

중간체 **Int5.4** 및; 4-브로모-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 (**Int12.3**)로 출발하여; **실시예06.4**를 **실시예06.3**의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1493]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.17 - 0.24 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.96 - 1.07 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.70 - 4.78 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.58 - 7.73 (m, 3H), 7.87 - 7.98 (m, 4H), 8.02 (dd, 1H), 8.26 - 8.37 (m, 3H), 8.63 (t, 1H), 9.29 (dd, 1H).

[1494]

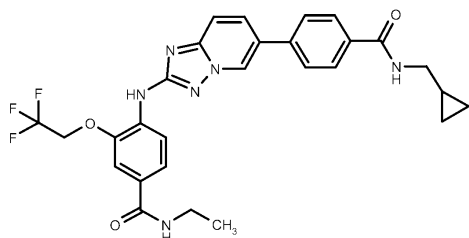
출발 물질: 중간체 **Int5.4**; 4-브로모-*N*-(2-하이드록시에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 (**Int12.3**)

[1495]

실시예06.5

[1496]

4-[(6-{4-[(사이클로프로필메틸)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-*N*-에틸-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드



[1497]

[1498]

4-(2-아미노[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-*N*-(사이클로프로필메틸)벤즈아미드 **Int5.4** (100 mg, 76% 순도), *N*-에틸-4-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈아미드 **Int14.2** (111 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) (18 mg), X-Phos (12 mg), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (43.4 mg)를 예비혼합하고, 탈기된 톨루엔 (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 130 °C로 가열하였다. 이어, DCM을 첨가하고, 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (용리제: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 구배 4:1 - 8:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 DCM/*tert* 부틸 메틸에테르/펜탄에서 연마하고, 흡인여과로 수집하여 30 mg (21%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1499]

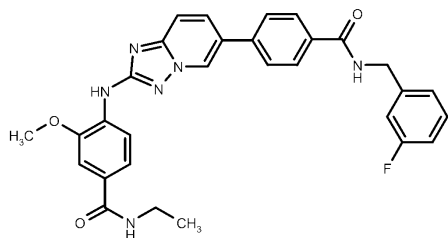
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.22 - 0.28 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.66 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

[1500]

실시예07.1

[1501]

N-에틸-4-[(6-{4-[(3-플루오로벤질)카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]-피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤즈아미드



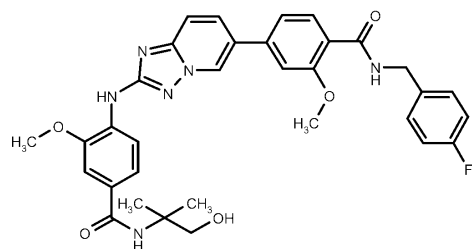
[1502]

[1503] Int5.8 및 4-브로모-N-에틸-3-메톡시벤즈아미드로 출발하여, 실시예07.1을 실시예02.13의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1504] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.14 (t, 3H), 3.25 - 3.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 3H), 9.19 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

[1505] 실시예08.1

[1506] N-(4-플루오로벤질)-4-[2-({4-[(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카르바모일]-2-메톡시페닐}아미노)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-2-메톡시벤즈아미드



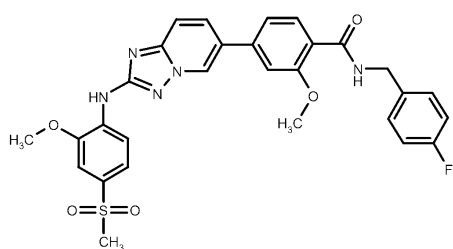
[1507]

[1508] 톨루엔 (3.0 mL) 및 NMP (1.0 mL) 중 Int9.2 (100 mg)의 교반 현탁액에 Int10.5 (115 mg), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸-에테르 부가물 (21 mg) 및 X-Phos (12 mg) 및 분말화된 인산칼륨 (271 mg)을 첨가하였다. 플라스크를 2회 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피에 이어 조제용 역상 HPLC를 하여 200 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1509] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.04 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.54 (m, 7H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.33 (s, 1H).

[1510] 실시예09.1

[1511] N-(4-플루오로벤질)-2-메톡시-4-(2-([2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)벤즈아미드



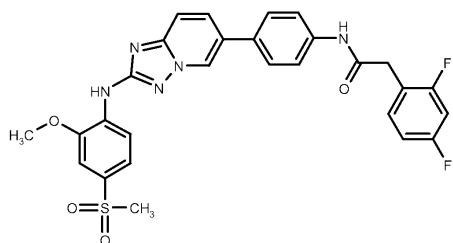
[1512]

[1513] Int9.2 및 Int10.11로 출발하여, 실시예09.1을 실시예01.32의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1514] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.35 (d, 1H).

[1515] 실시예10.1

[1516] 2-(2,4-디플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드



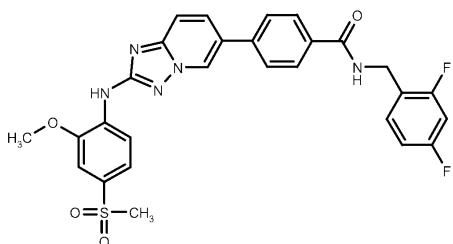
[1517]

[1518] Int3.6 및 Int10.11로 출발하여, 실시예10.1을 실시예01.32의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

[1519] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 - 7.79 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

[1520] 실시예11.1

[1521] *N*-(2,4-디플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드

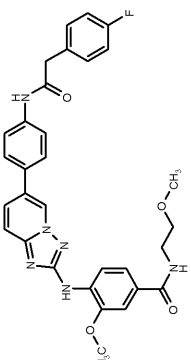
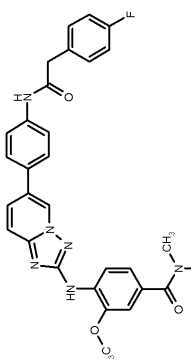


[1522]

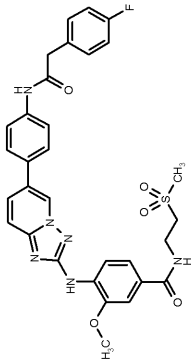
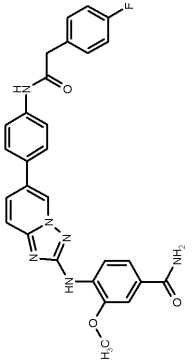
[1523] Int5.7 및 Int10.11로 출발하여, 실시예11.1을 실시예1.27의 제조에 대한 절차와 유사하게 제조하였다.

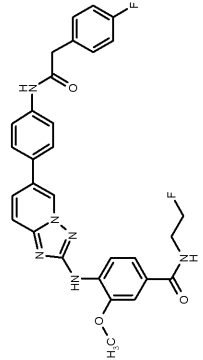
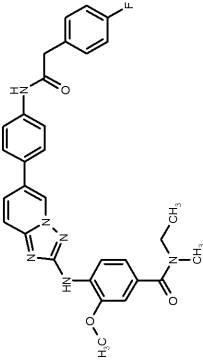
[1524] $^1\text{H-NMR}$ (400M Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

[1525] 하기 실시예들을 상술된 절차와 유사하게 제조하였다

실시예 번호	명칭	¹ H NMR	구조	MW
실시예1 2.01	4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-3-메톡시-N-(2- 메톡시에틸)벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.53 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		568.6
실시예1 2.02	4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-3-메톡시-N,N- 디메틸벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.99 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		538.6

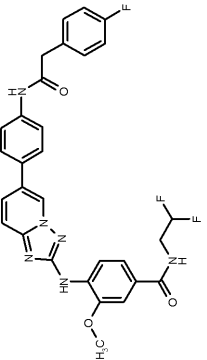
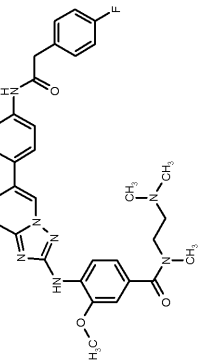
[1526]



<p>실시예1 2.03</p>	<p>4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)-아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일}아미노}-3-메톡시-N-[2-(메틸설포닐)에틸]벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.63 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>616.7</p>
<p>실시예1 2.04</p>	<p>4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)-아세틸}아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일}아미노}-3-메톡시-N-[2-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.88 (br. s., 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>		<p>510.5</p>

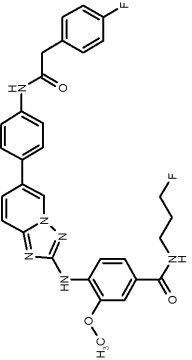
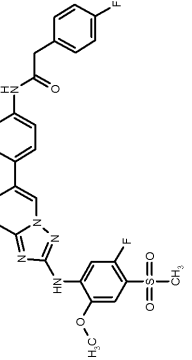
실시예1 2.05	<i>N</i> -(2-플루오로에틸)-4-[[6-(4- [[4-플루오로페닐]아세틸]- 아미노]페닐][1,2,4]- 트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2- 일]아미노}-3-메톡시- 벤즈아미드		556.6
실시예1 2.06	<i>N</i> -에틸-4-[[6-(4-[[4- 플루오로페닐]아세틸]아미노 }페닐][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일]아미노}-3- 메톡시- <i>N</i> -메틸벤즈아미드		552.6

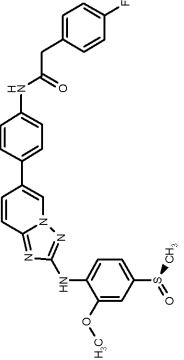
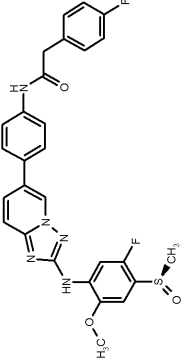
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.29 - 8.40 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 - 3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

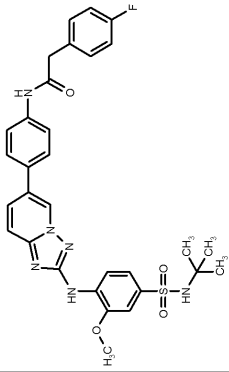
<p>실시예1 2.07</p>	<p><i>N</i>-(2,2-디플루오로에틸)-4- {[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일]아미노}-3- 메톡시벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.68 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.95 - 6.30 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.50 - 7.62 (m, 2H), 7.65 - 7.80 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>		<p>574.6</p>
<p>실시예1 2.08</p>	<p><i>N</i>-[2-(디메틸아미노)에틸]-4- {[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일]아미노}-3-메톡시-<i>N</i>- 메틸벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.90 - 2.33 (m, 6H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.91 - 3.04 (m, 3H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (q, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>		<p>595.7</p>

<p>실시예1 2.09</p>	<p>4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)-아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.11 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.26 - 4.40 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.07 - 9.16 (m, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>606.6</p>
<p>실시예1 2.10</p>	<p>N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)-아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.23 (s, 6H), 2.46 (qt, 2H), 3.35 - 3.41 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.32 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>581.6</p>

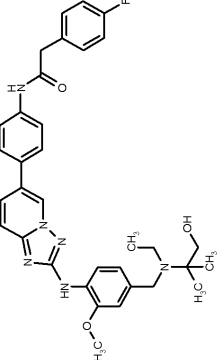
<p>실시예 1</p> <p>2.11</p>	<p>4-{6-(4-{[(4-플루오로페닐)-아세틸]아미노}페닐][1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일]아미노}-<i>N</i>-(3-플루오로프로필)-3-메톡시벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		570.6
<p>실시예 1</p> <p>2.12</p>	<p><i>N</i>-[4-(2-{[5-플루오로-2-메톡시-4-(메틸설포닐)-페닐]아미노}[1,2,4]-트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.21 - 3.27 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.63 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		563.6

<p>실시예1 2.13</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2- {[2-메톡시-4-(메틸- 설피닐)페닐]아미노}- [1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]- 피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 2.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.40 (m, 4H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>529.6</p>
<p>실시예1 2.14</p>	<p>N-[4-(2-{[5-플루오로-2- 메톡시-4-(메틸설피닐)- 페닐]아미노}[1,2,4]- 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6- 일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 2.79 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>547.6</p>

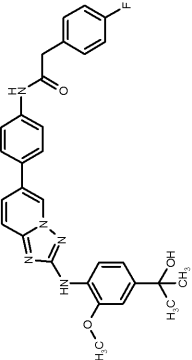
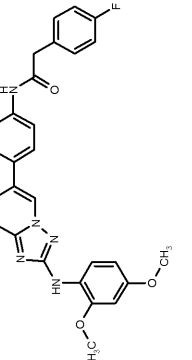
[1532]

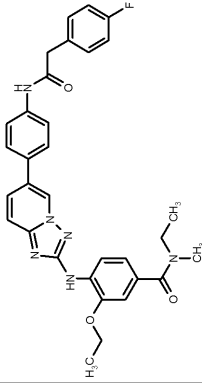
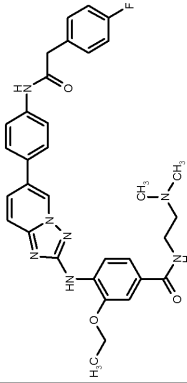
실시예1 2.15	N-[4-(2-[[4-(<i>tert</i> -부틸- 설파모일)-2-메톡시- 페닐]아미노][1,2,4]- 트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6- 일)페닐]-2-(4-플루오로- 페닐)아세트아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 7.29 - 7.48 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 4H), 7.89 - 7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		602.7
--------------	---	---	---	-------

[1533]

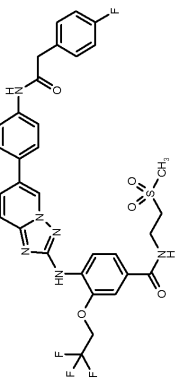
<p>실시예1 2.16</p>	<p><i>N</i>-(4-{2-[4-{[에틸(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]메틸}-2-메톡시페닐]아미노}-[1,5-<i>a</i>]-피리딘-6-일}페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.82 (t, 3H), 1.01 (br. s., 6H), 2.60 (br. s., 2H), 3.27 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 - 7.76 (m, 4H), 7.79 - 7.92 (m, 2H), 8.06 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>596.7</p>
----------------------	--	---	---	--------------

[1534]

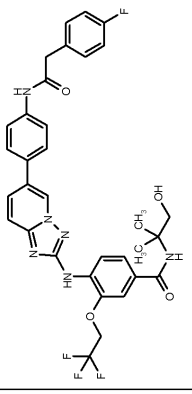
<p>실시예1 2.17</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2- [[4-(2-하이드록시프로판-2- 일)-2-메톡시페닐]아미노]- [1,2,4]트리아졸로[1,5-α]- 피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.61 - 3.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).</p>		<p>525.6</p>
<p>실시예1 2.18</p>	<p>N-(4-{2-[(2,4-디메톡시- 페닐)아미노][1,2,4]- 트리아졸로[1,5-α]피리딘-6- 일}페닐)-2-(4-플루오로- 페닐)아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>497.5</p>

실시예1 2.19	3-에톡시-N-에틸-4-{[6-(4- {[(4-플루오로페닐)아세틸]- 아미노}페닐][1,2,4]- 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-N-메틸- 벤즈아미드		566.6
실시예1 2.20	N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3- 에톡시-4-{[6-(4-{[(4- 플루오로페닐)아세틸]아미노 }페닐][1,2,4]트리아졸로[1,5- a]피리딘-2-일]아미노}- 벤즈아미드		595.7

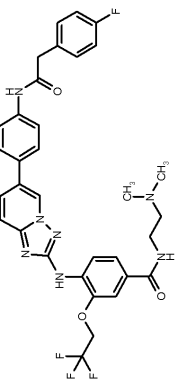
[1536]

<p>실시예1 2.21</p>	<p>4-{6-(4-{(4-플루오로페닐)- 아세틸}아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일}아미노}-<i>N</i>-[2-(메틸- 설포닐)에틸]-3-(2,2,2- 트리플루오로에톡시)벤조아 미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.63 - 3.76 (m, 4H), 4.92 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 - 7.79 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>684.7</p>
----------------------	---	---	---	--------------

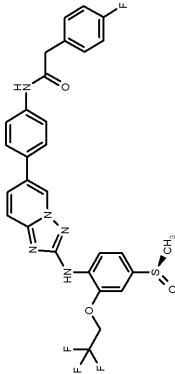
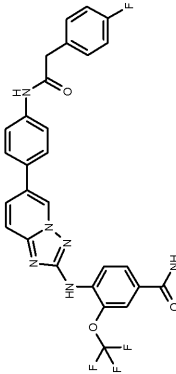
[1537]

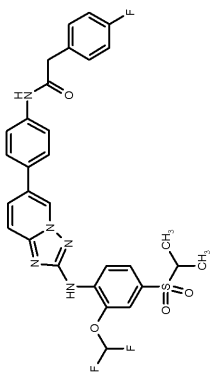
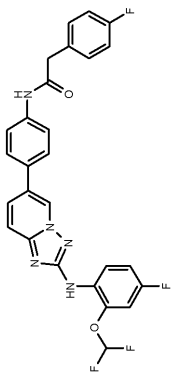
실시예1 2.22	4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)- 아세틸}아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2- 일}아미노}-N-(1-하이드록시- 2-메틸프로판-2-일)-3-(2,2,2- 트리플루오로에톡시)- 벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.89 - 5.01 (m, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		650.6
--------------	---	--	---	-------

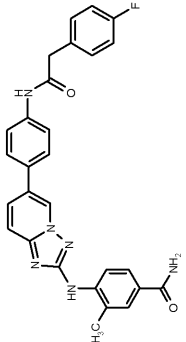
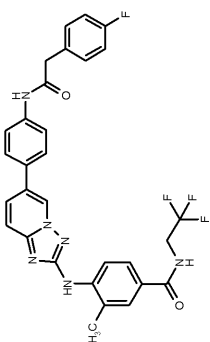
[1538]

<p>실시예1 2.23</p>	<p><i>N</i>-[2-(디메틸아미노)에틸]-4- {[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일]아미노}-3-(2,2,2- 트리플루오로- 에톡시)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.58 - 7.84 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).</p>		<p>649.6</p>
----------------------	---	--	---	--------------

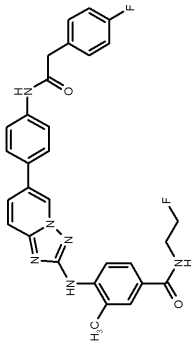
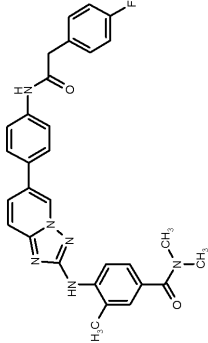
[1539]

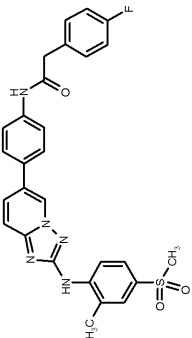
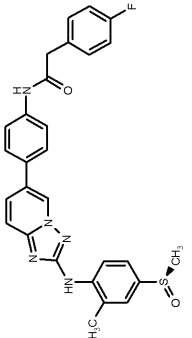
실시예1 2.24	2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2- [[4-(메틸설피닐)-2-(2,2,2- 트리플루오로에톡시)- 페닐]아미노][1,2,4]- 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6- 일]페닐]아세트아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		597.6
실시예1 2.25	4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세트틸]아미노}페닐][1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-3-(트리플루오로- 메톡시)벤즈아미드	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.83 (br. s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 8.48 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		564.5

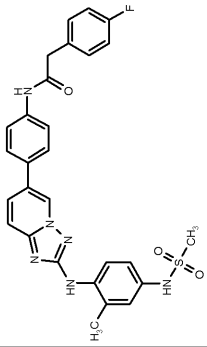
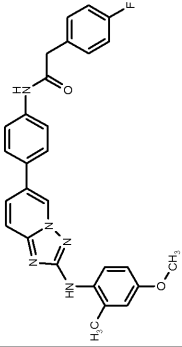
실시예1 2.26	<i>N</i> -[4-(2-{[2-(디플루오로-메톡시)-4-(프로판-2-일설폰닐)페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]-피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).		609.6
실시예1 2.27	<i>N</i> -[4-(2-{[2-(디플루오로-메톡시)-4-플루오로페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 3.67 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 4H), 7.20 (1H, t), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		521.5

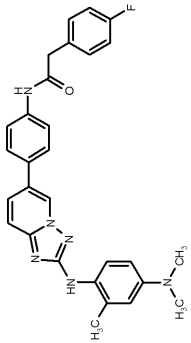
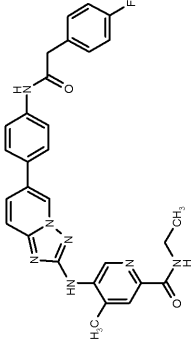
<p>실시예1 2.28</p>	<p>4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)- 아세틸}아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일}아미노}-3-메틸- 벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.12 - 7.23 (m, 3H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).</p>	 <p>494.5</p>
<p>실시예1 2.29</p>	<p>4-{{6-(4-{{(4-플루오로페닐)- 아세틸}아미노}페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일}아미노}-3-메틸-<i>N</i>-(2,2,2- 트리플루오로에틸)- 벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.38 (s, 3H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 6H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.88 (t, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>	 <p>576.6</p>

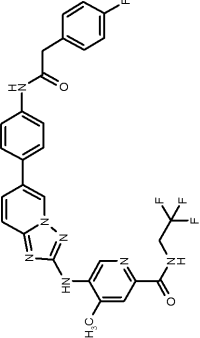
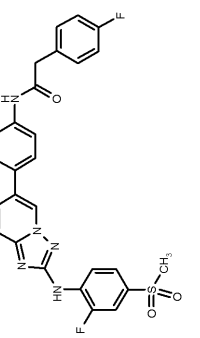
[1542]

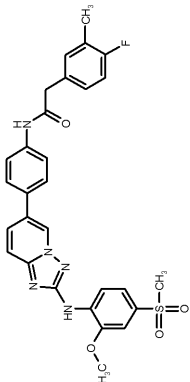
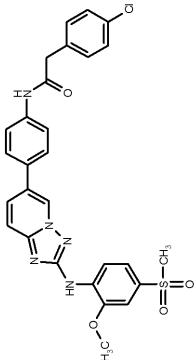
실시예1 2.30	N-(2-플루오로에틸)-4-[[6-(4- [[4-플루오로페닐]아세틸]- 아미노]페닐)[1,2,4]- 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-3-메틸- 벤즈아미드		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H), 3.52 (q, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).	540.6
실시예1 2.31	4-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)- 아세틸]아미노]페닐)[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-2- 일]아미노}-N,N,3-트리메틸- 벤즈아미드		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] ¹ H- NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2.31 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95 - 9.07 (m, 1H), 10.25 (s, 1H).	522.6

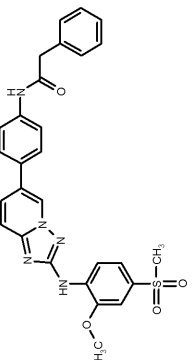
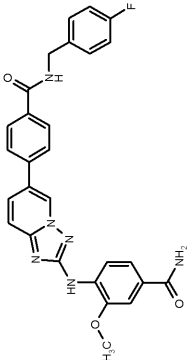
<p>실시예1 2.32</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2- {{[2-메틸-4-(메틸- 설폰닐)페닐]아미노}- [1,2,4]트리아졸로[1,5-α]- 피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.82 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>	 <p>529.6</p>
<p>실시예1 2.33</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2- {{[2-메틸-4-(메틸- 설폰닐)페닐]아미노}- [1,2,4]트리아졸로[1,5-α]- 피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.19 - 8.26 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).</p>	 <p>513.6</p>

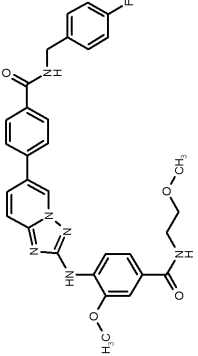
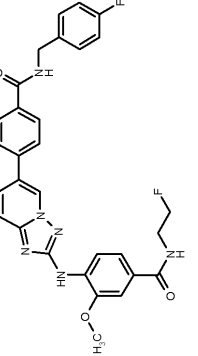
<p>실시예1 2.34</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-{4-[2- {2-메틸-4-[(메틸- 설폰닐)아미노]페닐}- 아미노}[1,2,4]트리아졸로- [1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일]페닐}- 아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (br. s., 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>544.6</p>
<p>실시예1 2.35</p>	<p>2-(4-플루오로페닐)-N-(4-{2- [(4-메톡시-2-메틸- 페닐)아미노][1,2,4]- 트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6- 일]페닐)아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.24 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).</p>		<p>481.5</p>

<p>실시예1 2.36</p>	<p><i>N</i>-[4-(2-{[4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로-[1,5-α]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 6.53 - 6.63 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.80 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>494.6</p>
<p>실시예1 2.37</p>	<p><i>N</i>-에틸-5-{[6-(4-{[4-(4-페닐)아세틸]아미노}-페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일]아미노}-메틸피리딘-2-카르복사미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.19 - 3.35 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).</p>		<p>523.6</p>

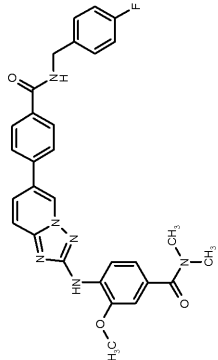
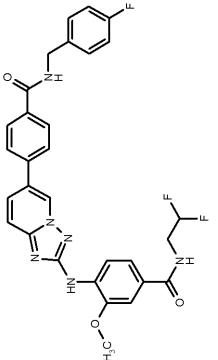
<p>실시예1 2.38</p>	<p>5-[[6-(4-[(4-플루오로페닐)-아세틸]아미노}페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-α]피리딘-2-일]아미노}-4-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-카르복사미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.94 - 4.15 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 4H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 9.02 - 9.12 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).</p>		<p>577.5</p>
<p>실시예1 2.39</p>	<p>N-[4-(2-{[2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로-[1,5-α]피리딘-6-일)페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.69 - 7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>		<p>533.6</p>

실시예1 2.40	2-(4-플루오로-3-메틸페닐)- N-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]- 아미노}[1,2,4]트리아졸로[1, 5- <i>a</i>]피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2.22 (d, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).		559.6
실시예1 2.41	2-(4-클로로페닐)-N-[4-(2-{[2- 메톡시-4-(메틸- 설포닐)페닐]아미노}- [1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]- 피리딘-6-일)페닐]- 아세트아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 - 7.80 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		562.0

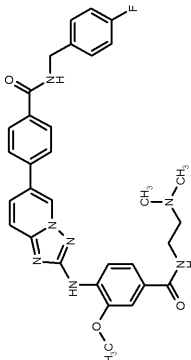
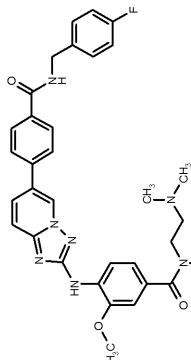
실시예1 2.42	N-[4-(2-{[2-메톡시-4-(메틸설포닐)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)페닐]-2-페닐아세트아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.17 - 7.35 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		527.6
실시예1 2.43	4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-3-메톡시벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 6H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 9.15 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		510.5

<p>실시예1 2.44</p>	<p>4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-3-메톡시-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.51 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 2H), 8.43 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).</p>		<p>568.6</p>
<p>실시예1 2.45</p>	<p>4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-N-(2-플루오로에틸)-3-메톡시벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.49 - 3.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 8.11 (m, 3H), 8.32 - 8.44 (m, 2H), 8.54 - 8.68 (m, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).</p>		<p>556.6</p>

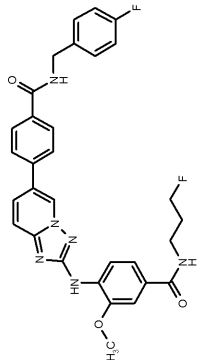
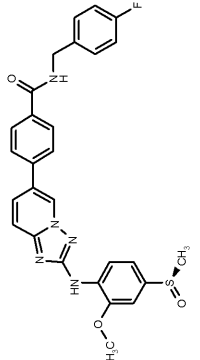
[1550]

<p>실시예1 2.46</p>	<p>4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-3-메톡시-<i>N,N</i>-디메틸벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.99 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.07 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 - 9.31 (m, 1H).</p>	 <p>538.6</p>
<p>실시예1 2.47</p>	<p><i>N</i>-(2,2-디플루오로에틸)-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.60 - 3.76 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 5.96 - 6.29 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).</p>	 <p>574.6</p>

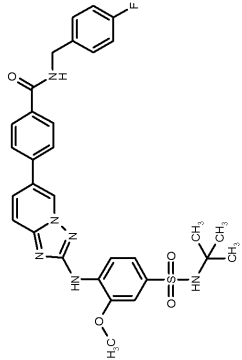
[1551]

<p>실시예1 2.48</p>	<p><i>N</i>-[2-(디메틸아미노)에틸]-4- [(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2- 일)아미노]-3-메톡시- 벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.29 (s, 6H), 2.52 - 2.58 (m, 5H), 3.41 (q, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.40 (m, 3H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).</p>		<p>581.6</p>
<p>실시예1 2.49</p>	<p><i>N</i>-[2-(디메틸아미노)에틸]-4- [(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)- 아미노]-3-메톡시-<i>N</i>-메틸- 벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.87 - 2.31 (m, 6H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 8.06 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).</p>		<p>595.7</p>

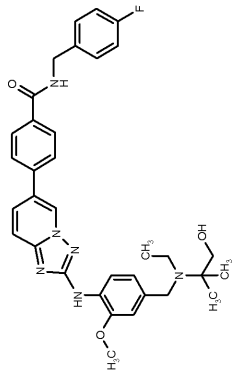
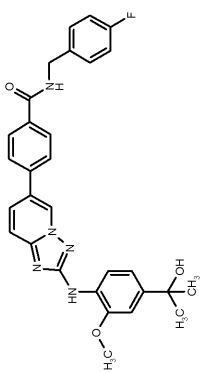
[1552]

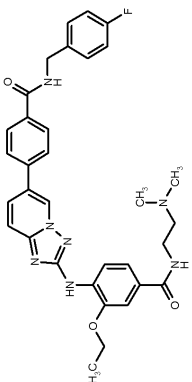
실시예1 2.50	4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리- 아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일)- 아미노]- <i>N</i> -(3- 플루오로프로필)-3- 메톡시벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.84 - 2.01 (m, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 - 4.53 (m, 3H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.32 - 8.37 (m, 2H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).		570.6
실시예1 2.51	<i>N</i> -(4-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2- 메톡시-4-(메틸설페닐)- 페닐]아미노}[1,2,4]- 트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6- 일)벤즈아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.05 (m, 5H), 8.35 - 8.47 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).		529.6

[1553]

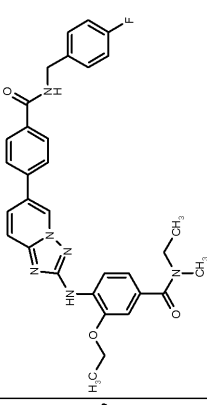
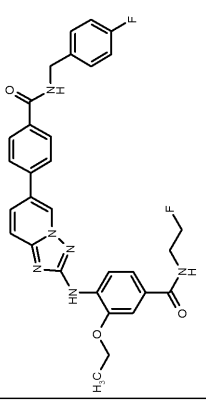
실시예1 2.52	4-(2-[[4-(<i>tert</i> -부틸- 설파모일)-2-메톡시- 페닐]아미노][1,2,4]- 트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6- 일)- <i>N</i> -(4-플루오로벤질)- 벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.12 - 9.20 (m, 2H).		602.7
--------------	---	---	---	-------

[1554]

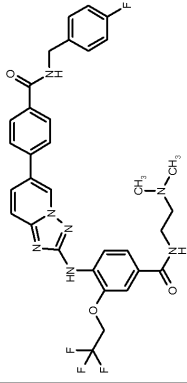
<p>실시예1 2.53</p>	<p>4-{2-[(4-{에틸(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노}메틸)-2-메톡시페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일}-<i>N</i>-(4-플루오로벤질)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 0.82 (t, 3H), 1.01 (s, 6H), 2.60 (q, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 6H), 8.04 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).</p>	 <p>596.7</p>
<p>실시예1 2.54</p>	<p><i>N</i>-(4-플루오로벤질)-4-{2-[(4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일}벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 6H), 8.05 (d, 1H), 9.09 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).</p>	 <p>525.6</p>

<p>실시예1 2.55</p>	<p><i>N</i>-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-플루오로-벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]-피리딘-2-일)아미노]-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).</p>	 <p>595.7</p>
----------------------	---	--	--

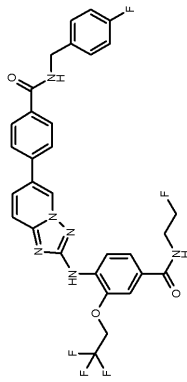
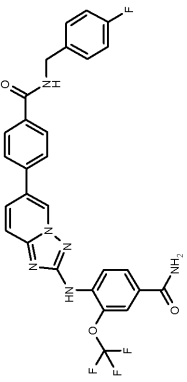
[1556]

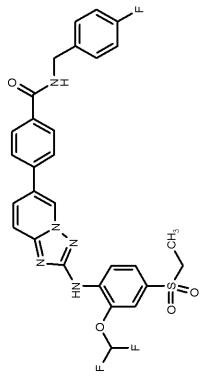
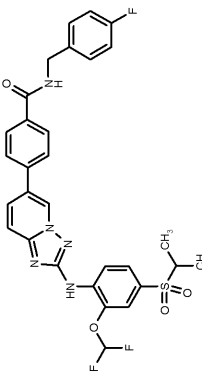
<p>실시예1 2.56</p>	<p>3-에톡시-N-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]-페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)아미노]-N-메틸벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.29 (s, 1H).</p>		<p>566.6</p>
<p>실시예1 2.57</p>	<p>3-에톡시-4-[(6-{4-[(4-벤질)카르바모일]페닐}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)아미노]-N-(플루오로에틸)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.44 - 4.53 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).</p>		<p>570.6</p>

[1557]

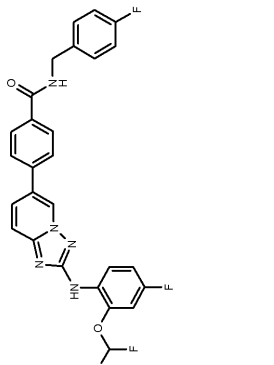
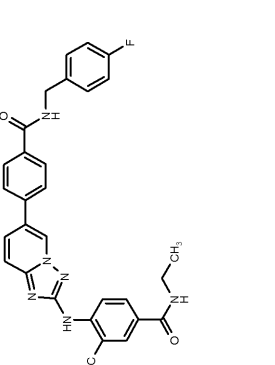
실시예1 2.58	N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4- [(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일)- 아미노]-3-(2,2,2- 트리플루오로- 에톡시)벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.59 - 7.68 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.26 - 8.34 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		649.6
--------------	--	--	---	-------

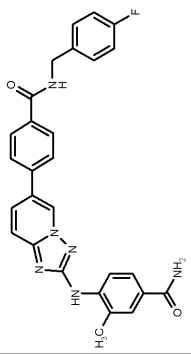
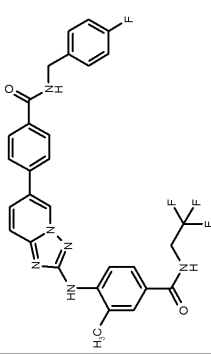
[1558]

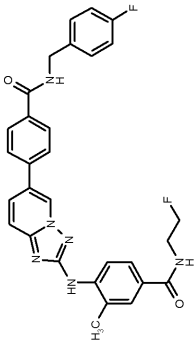
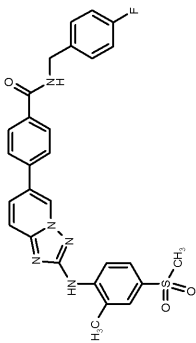
<p>실시예1 2.59</p>	<p>4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-N-(2-플루오로에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.45 - 4.53 (m, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).</p>	 <p>624.6</p>
<p>실시예1 2.60</p>	<p>4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>K</i>]피리딘-2-일)-아미노]-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm]= 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.80 - 8.07 (m, 8H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).</p>	 <p>564.5</p>

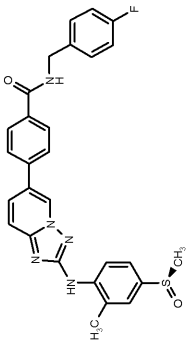
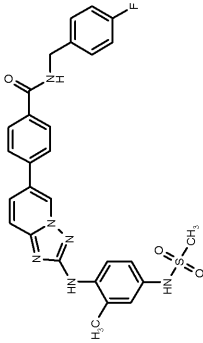
<p>실시예1 2.61</p>	<p>4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(에틸설포닐)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)-<i>N</i>-(4-플루오로벤질)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).</p>	 <p>595.6</p>
<p>실시예1 2.62</p>	<p>4-(2-{[2-(디플루오로메톡시)-4-(프로판-2-일설포닐)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)-<i>N</i>-(4-플루오로벤질)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 3.41 (quin, 1H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.34 (m, 1H), 9.57 (s, 1H).</p>	 <p>609.6</p>

[1560]

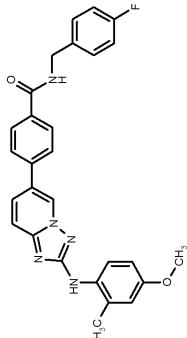
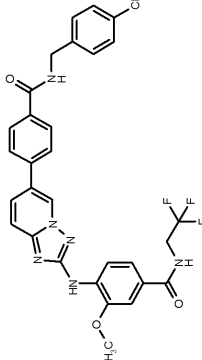
<p>실시예1 2.63</p>	<p>4-(2-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]-피리딘-6-일)-<i>N</i>-(4-플루오로벤질)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 2H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).</p>		<p>521.5</p>
<p>실시예1 2.64</p>	<p><i>N</i>-에틸-4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)카르바모일]-페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-2-일)아미노]-3-메틸벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 3H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.05 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).</p>		<p>522.6</p>

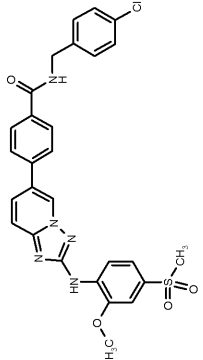
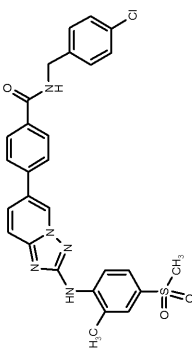
실시예1 2.65	4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5- σ]피리딘-2-일)- 아미노]-3-메틸벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 3H), 7.80 (br. s., 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).		494.5
실시예1 2.66	4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5- σ]피리딘-2-일)- 아미노]-3-메틸-N-(2,2- 트리플루오로에틸)벤즈아미 드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H), 4.01 - 4.16 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).		576.6

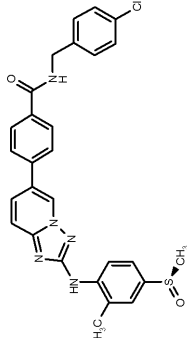
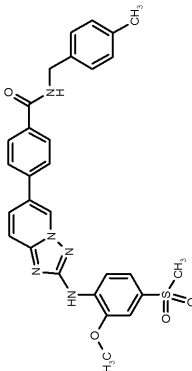
실시예1 2.67	4-[(6-{4-[(4-플루오로벤질)- 카르바모일]페닐}[1,2,4]트리 아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일)- 아미노]- <i>N</i> -(2-플루오로에틸)- 3-메틸벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.38 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 4.49 (d, 3H), 4.60 (t, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).		540.6
실시예1 2.68	<i>N</i> -(4-플루오로벤질)-4-(2-{2- 메틸-4-(메틸설포닐)- 페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸 로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)- 벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.68 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.35 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (d, 1H).		529.6

<p>실시예1 2.69</p>	<p><i>N</i>-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설폰닐)-페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.25 (d, 1H).</p>		<p>513.6</p>
<p>실시예1 2.70</p>	<p><i>N</i>-(4-플루오로벤질)-4-[2-{[2-메틸-4-[(메틸설폰닐)-아미노]페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일]벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (br. s., 1H).</p>		<p>544.6</p>

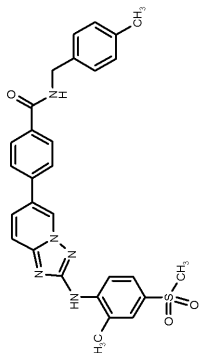
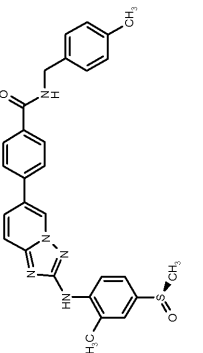
[1564]

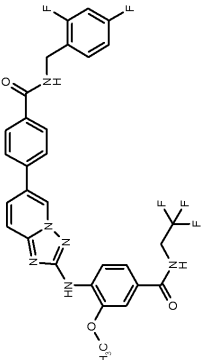
실시예1 2.71	<i>N</i> -(4-플루오로벤질)-4-{2-[(4-메톡시-2-메틸페닐)-아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일}벤즈아미드		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.25 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.85 - 7.94 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.08 - 9.15 (m, 2H).	481.5
실시예1 2.72	4-[(6-{4-[(4-클로로벤질)-카르바모일]페닐}[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-2-일)-아미노]-3-메톡시- <i>N</i> -(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).	609.0

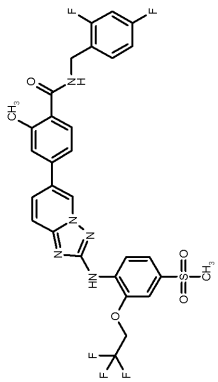
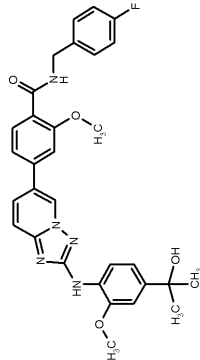
실시예1 2.73	<i>N</i> -(4-클로로벤질)-4-(2-[2-메톡시-4-(메틸설포닐)-페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)-벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		562.0
실시예1 2.74	<i>N</i> -(4-클로로벤질)-4-(2-[2-메틸-4-(메틸설포닐)-페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)-벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		546.0

실시예1 2.75	N-(4-클로로벤질)-4-(2-[[2- 메틸-4-(메틸설피닐)- 페닐]아미노][1,2,4]트리아졸 로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)- 벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 4H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.25 (d, 1H).		530.0
실시예1 2.76	4-(2-[[2-메톡시-4-(메틸- 설폰닐)페닐]아미노]- [1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]- 피리딘-6-일)-N-(4-메틸- 벤질)벤즈아미드	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.10 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		541.6

[1567]

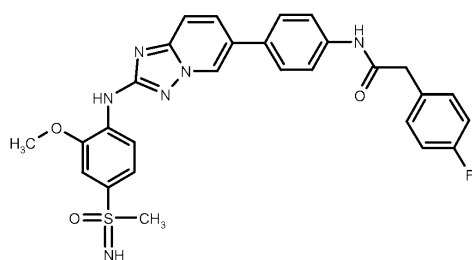
<p>실시예1 2.77</p>	<p><i>N</i>-(4-메틸벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설폰닐)-페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.73 (d, 3H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 8.00 - 8.06 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 9.04 - 9.12 (m, 2H), 9.27 (d, 1H).</p>		<p>525.6</p>
<p>실시예1 2.78</p>	<p><i>N</i>-(4-메틸벤질)-4-(2-{[2-메틸-4-(메틸설폰닐)-페닐]아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-6-일)-벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.98 - 8.03 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.08 (t, 1H), 9.24 (d, 1H).</p>		<p>509.6</p>

<p>실시예1 2.79</p>	<p>4-[(6-{4-[(2,4-디플루오로- 벤질)카르바모일]페닐}- [1,2,4]트리아졸로[1,5-α]- 피리딘-2-일)아미노]-3- 메톡시-N-(2,2,2- 트리플루오로- 에틸)벤즈아미드</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).</p>		<p>610.5</p>
----------------------	--	---	---	--------------

실시예1 2.80	<i>N</i> -(2,4-디플루오로벤질)-2-메틸-4-(2-[[4-(메틸설포닐)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)페닐]아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)벤즈아미드	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 9.22 (d, 1H).		645.6
실시예1 2.81	<i>N</i> -(4-플루오로벤질)-4-(2-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메톡시페닐]아미노]-[1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)벤즈아미드	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		555.6

실시예12.82

2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-[[2-메톡시-4-(*S*-메틸설포닐이미도일)페닐]-아미노][1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드



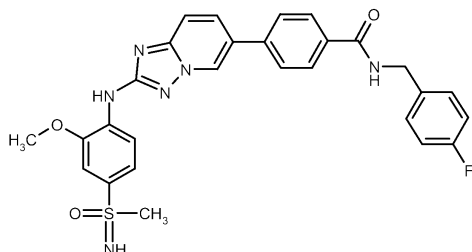
DCM (5 mL) 중 **Int10.25.04** (430 mg)의 교반 현탁액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 탄산칼륨 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 디

클로로메탄에서 재결정하여 302 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1575] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.03 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

[1576] 실시예12.83

[1577] *N*-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[2-메톡시-4-(*S*-메틸설폰아미도일)페닐]-아미노}[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)벤즈아미드



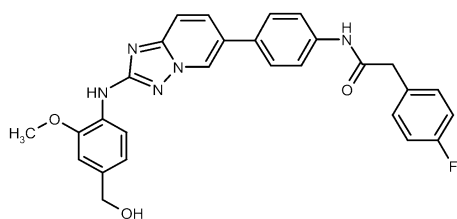
[1578]

[1579] DCM (1 mL) 중 Int10.25.05 (132 mg)의 교반 현탁액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 탄산칼륨 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 디클로로메탄에서 재결정하여 51 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1580] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 - 8.07 (m, 5H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

[1581] 실시예12.84

[1582] 2-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-{[4-(하이드록시메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)페닐]아세트아미드



[1583]

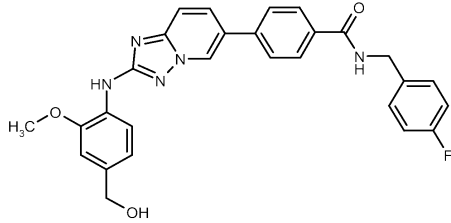
[1584] 에탄올 (5 mL) 중 Int10.28.02 (100 mg)의 교반 용액에 염산 (2.0 mL; c = 2N)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 10분 동안 교반하였다. 포화 탄산칼륨 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1 혼합물)로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 재결정하여 50 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1585] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.83 - 7.93 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1586] 실시예12.85

[1587] *N*-(4-플루오로벤질)-4-(2-{[4-(하이드록시메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-[1,2,4]-트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)

벤즈아미드



[1588]

[1589]

에탄올 (5 mL) 중 Int10.28.03 (120 mg)의 교반 용액에 염산 (2.0 mL; c = 2N)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 10분 동안 교반하였다. 포화 탄산칼륨 용액을 pH 9에 이를 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM 및 메탄올 (10:1 혼합물)로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 진공중에 제거하였다. 아미노상-실리카 겔 크로마토그래피하여 고체를 얻고 에탄올에서 재결정하여 70 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1590]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.84 (s, 3H), 4.39 - 4.50 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 6H), 8.13 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).

[1591]

또한, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 염으로 전환될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 임의의 염은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다.

[1592]

본 발명의 화합물의 약학 조성물

[1593]

본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 그것이 필요한 환자에게 투여함으로써 바람직한 약리 효과를 달성하는데 이용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 환자는 특정 상태 또는 질환에 대한 치료가 필요한 인간을 포함한 포유동물이다. 따라서, 본 발명은 약학상 허용되는 담체 및 약학 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 염으로 구성된 약학 조성물을 포함한다. 약학상 허용되는 담체는 바람직하게는, 담체로 인한 어떠한 부작용도 활성 성분의 유익한 효과를 떨어뜨리지 않도록 활성 성분의 유효 활성과 합치되는 농도에서 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 담체이다. 약학 유효량의 화합물은 바람직하게는 치료할 특정 상태에 대해 결과를 제공하거나 영향을 미치는 양이다. 본 발명의 화합물은 속방성, 서방성 및 지속성 제제를 포함하는 임의의 통상적인 유효 투여량 단위 형태를 이용하여 당업계에 널리 공지된 약학상 허용되는 담체와 함께, 경구로, 비경구로, 국소적으로, 비내로, 안과적으로, 눈으로, 설하로, 직장으로, 질 등으로 투여될 수 있다.

[1594]

경구 투여의 경우, 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예컨대 캡슐, 환제, 정제, 트로키, 로젠지, 용융액, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 제제화될 수 있고, 약학 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들어 계면활성제, 운할제 및 불활성 충전제, 예컨대, 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분을 함유하는 보통의 경질- 또는 연질-셀 젤라틴 유형의 캡슐일 수 있다.

[1595]

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 결합제, 예컨대 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 투여 후 정제의 파괴 및 용해를 보조하기 위한 붕해제, 예컨대 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분 및 구아 검, 트라카간트 검, 아카시아, 정제 과립화의 흐름을 개선시키고, 정제 다이 및 펀치의 표면에 정제 물질의 부착을 막는 윤활제, 예를 들어 활석, 스테아르산, 또는 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 정제의 미적 품질을 향상시키고, 환자에게 보다 수용가능하게 하는 염료, 착색제 및 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리 향미제와 함께 통상적인 정제 베이스, 예컨대 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분을 사용하여 정제화될 수 있다. 경구용 액체 투여 형태로 사용하기에 적합한 부형제는 약학상 허용되는 계면활성제, 현탁화제 또는 유화제가 첨가되거나 첨가되지 않은 인산이칼슘 및 희석제, 예컨대 물 및 알콜, 예를 들어 에탄올, 벤질 알콜 및 폴리에틸렌 알콜을 포함한다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 또는 다르게는 투여량 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 이들 모두로 코팅될 수 있다.

[1596]

분산성 분말 및 과립은 수성 현탁액의 제조에 적합하다. 이들은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 상기 기재된 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[1597]

본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대, 액상

파라핀 또는 식물성 오일의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 (1) 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, (2) 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, (4) 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[1598] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대, 액상 파라핀에 현탁화하여 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[1599] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 상기 제제는 또한 완화제, 및 보존제, 예컨대, 메틸 및 프로필 파라벤, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[1600] 본 발명의 화합물은 또한 바람직하게는 멸균 액체 또는 액체의 혼합물, 예컨대, 물, 염수, 수성 텍스트로스와 및 관련 당 용액, 알콜, 예컨대, 에탄올, 이소프로판올 또는 헥사데실 알콜, 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈, 예컨대, 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 예컨대, 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 지방산 글리세리드 또는 아세틸화 지방산 글리세리드일 수 있는 약학 담체와 함께 생리학상 허용되는 희석제 중 본 화합물의 주사가 가능한 투여량으로, 약학상 허용되는 계면활성제, 예컨대, 비누 또는 세제, 현탁화제, 예컨대, 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 기타 약학 아주반트를 첨가하거나 첨가하지 않고 비경구로, 즉 피하로, 정맥내로, 안내로, 활액막내로, 근육내로 또는 복막내로 투여될 수 있다.

[1601] 본 발명의 비경구 제제에 사용될 수 있는 오일의 예는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 페트롤라툼 및 미네랄 오일이다. 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미리스트산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들어 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누는 지방산 알칼리 금속, 암모늄 및 트리 에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 설페이트, 및 설포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들어 지방 아민 옥사이드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어 알킬-베타-아미노프로피오네이트 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염; 뿐만 아니라 혼합물을 포함한다.

[1602] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액 중에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성 성분을 함유할 것이다. 보존제 및 완충제가 또한 유리하게 사용될 수 있다. 주사 부위의 자극을 최소화하거나 없애기 위해서, 이러한 조성물은 바람직하게는 약 12 내지 약 17의 친수-친유성 평형 (HLB)을 갖는 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 중 계면활성제의 양은 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나 또는 목적하는 HLB를 갖는 둘 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.

[1603] 비경구 제제에 사용되는 계면활성제의 예는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르의 부류, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 에틸렌 옥사이드와 소수성 염기와와 고분자량 부가물, 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된 것이다.

[1604] 약학 조성물은 주사가 가능한 멸균 수성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 공지된 방법에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검을 사용하여 제제화될 수 있으며; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카-에틸렌 옥시세탄올, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다.

- [1605] 주사가 가능한 멸균 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 주사가 가능한 멸균 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매는 예를 들어 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극성 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [1606] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 예를 들어 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [1607] 본 발명의 방법에 사용되는 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 이용한다. 상기 경피 패치를 사용하여 제어된 양의 본 발명의 화합물을 연속 또는 불연속 주입할 수 있다. 약학 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함되는, 1991년 6월 11일에 발표된 미국 특허 번호 5,023,252 참조). 이러한 패치는 연속형, 펄스형으로 구성되거나, 또는 약학 작용제의 요구되는 전달에 따라 구성될 수 있다.
- [1608] 비경구 투여용 제어 방출 제제는 당업계에 공지된 리포솜 중합체 마이크로스피어 및 중합체 겔 제제를 포함한다.
- [1609] 기계적 전달 장치를 통해 약학 조성물을 환자에게 도입하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 약학 작용제를 전달하기 위한 기계적 전달 장치의 제작 및 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 약물을 뇌에 직접 투여하기 위한 직접 기술은 통상적으로 약물 전달 카테터를 환자의 심실 시스템에 배치하여 혈액-뇌 장벽을 우회하는 것을 포함한다. 제제를 인체의 특정 해부학적 영역으로 수송하는 데 사용되는 이러한 이식가능한 한 전달 시스템이 1991년 4월 30일에 발표된 미국 특허 번호 5,011,472에 기재되어 있다.
- [1610] 본 발명의 조성물은 또한, 일반적으로 담체 또는 희석제로 지칭되는 다른 통상의 약학상 허용되는 배합 성분을 필요하거나 원하는 경우에 함유할 수 있다. 적절한 투여 형태의 이러한 조성물을 제조하기 위한 통상적인 절차를 이용할 수 있다. 이러한 성분 및 절차는 각각이 본원에 참조로 포함되는 하기 참고문헌에 기재되어 있는 것을 포함한다: 문헌 [Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].
- [1611] 조성물을 그의 의도된 투여 경로를 위해 제제화하는 데 적절하게 사용될 수 있는 통상적으로 사용되는 약학 성분은 다음을 포함한다:
- [1612] 산성화제 (예는 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1613] 알칼리화제 (예는 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1614] 흡착제 (예는 분말화 셀룰로스 및 활성탄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1615] 에어로졸 추진제 (예는 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 및 CClF_3 를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1616] 공기 치환제 (예는 질소 및 아르곤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1617] 항진균 보존제 (예는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1618] 항미생물 보존제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 질산페닐수은 및 티메로살을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1619] 항산화제 (예는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 포름알데히드 설폭실산나트륨, 메타중아황산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);

- [1620] 결합 물질 (예는 블록 중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 공중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1621] 완충제 (예는 메타인산칼륨, 인산이칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수물 및 시트르산나트륨 2수화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1622] 운반제 (예는 아카시아 시럽, 방향족 시럽, 방향족 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 시럽, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정박테리아 염화나트륨 주사액 및 정박테리아 주사용수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1623] 킬레이트화제 (예는 에데트산이나트륨 및 에데트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1624] 착색제 (예는 FD&C 레드 3호, FD&C 레드 20호, FD&C 옐로우 6호, FD&C 블루 2호, D&C 그린 5호, D&C 오렌지 5호, D&C 레드 8호, 카라멜 및 산화제2철 레드를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1625] 정화제 (예는 벤토나이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1626] 유화제 (예는 아카시아, 세토마크로골, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1627] 캡슐화제 (예는 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1628] 향미제 (예는 아니스 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1629] 보습제 (예는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1630] 연화제 (예는 미네랄 오일 및 글리세린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1631] 오일 (예는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물성 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1632] 연고 베이스 (예는 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 페트롤라툼, 친수성 페트롤라툼, 백색 연고, 황색 연고 및 장미수 연고를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1633] 침투 증진제 (경피 전달) (예는 모노하이드록시 또는 폴리하이드록시 알콜, 1가 또는 다가 알콜, 포화 또는 불포화 지방 알콜, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 에센셜 오일, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아미드, 에테르, 케톤 및 우레아를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1634] 가소제 (예는 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1635] 용매 (예는 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 글리세롤, 이소프로판올, 미네랄 오일, 올레산, 땅콩 오일, 정제수, 주사용수, 멸균 주사용수 및 세정용 멸균수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1636] 경화제 (예는 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀, 스테아릴 알콜, 백색 왁스 및 황색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1637] 좌제 베이스 (예는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (혼합물)을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1638] 계면활성제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 노녹시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 설페이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1639] 현탁화제 (예는 한천, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트라가칸트 및 비검을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1640] 감미제 (예는 아스파탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 수크로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1641] 정제 접착방지제 (예는 스테아르산마그네슘 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1642] 정제 결합제 (예는 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 압축성 당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 비-가교된 폴리비닐 피롤리돈 및 예비젤라틴화 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);

음);

- [1643] 정제 및 캡슐 희석제 (예는 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1644] 정제 코팅제 (예는 액체 글루코스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1645] 정제 직접 압축 부형제 (예는 이염기성 인산칼슘을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1646] 정제 봉해제 (예는 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크틸린 칼슘, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1647] 정제 활택제 (예는 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1648] 정제 윤활제 (예는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 스테아르산 및 스테아르산아연을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1649] 정제/캡슐 불투명화제 (예는 이산화티타늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1650] 정제 연마제 (예는 카르누바 왁스 및 백색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1651] 증점제 (예는 밀랍, 세틸 알콜 및 파라핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1652] 등장화제 (예는 텍스트로스 및 염화나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [1653] 점도 증가제 (예는 알긴산, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산나트륨 및 트라가칸트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음); 및
- [1654] 습윤제 (예는 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 소르비톨 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음).
- [1655] 본 발명에 따른 약학 조성물을 하기와 같이 예시할 수 있다:
- [1656] 멸균 IV 용액: 주사용 멸균수를 사용하여 본 발명의 목적 화합물의 용액 5 mg/mL를 제조할 수 있으며, 필요에 따라 pH를 조정하였다. 투여를 위해 용액을 멸균 5% 텍스트로스를 사용하여 1 - 2 mg/mL로 희석하고, 약 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한다.
- [1657] IV 투여를 위해 동결건조된 분말: 멸균 제제를 (i) 동결건조된 분말로서의 본 발명의 목적 화합물 100 - 1000 mg, (ii) 시트르산나트륨 32 - 327 mg/mL 및 (iii) 텍스트란(Dextran) 40 300 - 3000 mg을 사용하여 제조할 수 있다. 제제를 주사용 멸균 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 10 내지 20 mg/mL의 농도로 재구성하고, 이를 추가로 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 0.2 - 0.4 mg/mL로 희석하고, 15 - 60분에 걸쳐 IV 볼루스 또는 IV 주입으로 투여한다.
- [1658] 근육내 현탁액: 근육내 주사를 위해 하기 액제 또는 현탁액을 제조할 수 있다:
- [1659] 50 mg/mL 본 발명의 수-불용성 목적 화합물
- [1660] 5 mg/ml 나트륨 카르복시메틸셀룰로스
- [1661] 4 mg/ml 트윈(TWEEN) 80
- [1662] 9 mg/ml 염화나트륨
- [1663] 9 mg/ml 벤질 알콜
- [1664] 경질 셀 캡슐: 표준 2-편 경질 갈라틴 캡슐을 각각 분말화된 활성 성분 100 mg, 락토스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 스테아르산마그네슘의 6 mg으로 충전시켜 다수의 단위 캡슐을 제조하였다.
- [1665] 연질 젤라틴 캡슐: 소화가능한 오일, 에센셜 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프를 이용하여 용융 젤라틴 내로 주입하여 100 mg의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성하였다. 캡슐을 세척하고 건조시켰다. 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물에 용해시켜 수혼화성 약물 혼합물을 제조할 수 있다.

- [1666] 정제: 투여량 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 스테아르산마그네슘 5 mg, 미세결정질 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg 및 락토스 98.8 mg가 되도록 통상적인 절차에 의해 다수의 정제를 제조하였다. 적절한 수성 및 비수성 코팅을 적용하여 기호성을 증가시키고, 우아함 및 안정성 또는 지연 흡수를 개선시킬 수 있다.
- [1667] 즉시 방출 정제/캡슐: 이들은 통상적인 방법 및 신규한 방법으로 제조된 고체 경구 투여 형태이다. 이들 단위는 의약의 즉각적인 용해 및 전달을 위해서 물 없이 경구로 섭취된다. 활성 성분을 당, 젤라틴, 펙틴 및 감미제와 같은 성분을 함유하는 액체 중에서 혼합하였다. 이러한 액체를 동결 건조 및 고체 상태 추출 기술로 고체 정제 또는 캐플릿으로 고정화시켰다. 약물 화합물은 물이 필요 없이, 점탄성 및 열탄성 당 및 중합체 또는 발포성 구성성분과 함께 압축되어 즉시 방출이 의도되는 다공성 매트릭스를 생성할 수 있다.
- [1668] 조합 요법
- [1669] 본 발명의 화합물은 약학 작용제 단독으로, 또는 조합으로 인해 허용불가능한 역효과가 초래되지 않는 경우 1종 이상의 다른 약학 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 조합물에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 공지된 항과다증식제 또는 다른 적응증 작용제 등, 뿐만 아니라 이들의 혼합물 및 조합물과 조합될 수 있다. 다른 적응증 작용제는 항혈관신생제, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, DNA-삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제 또는 항-호르몬을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1670] 추가의 약학 제제는 알테스류킨, 알렌드론산, 알파페론, 알리트레티노인, 알로퓨린올, 알로프림, 알록시, 알트레타민, 아미노글루테티미드, 아미포스틴, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안즈메트, 아라네스프, 아르글라빈, 삼산화비소, 아로마신, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BCG 또는 tice BCG, 베스타틴, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 벡사로텐, 블레오마이신 설페이트, 브록스우리딘, 보르테오미드, 부술판, 칼시토닌, 캄파스, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카소텍스, 세페손, 셀모류킨, 세루비딘, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클라드리빈, 클로드로산, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노솜, 데카드론, 데카드론 포스페이트, 텔레스트로젠, 데니류킨 디프티톡스, 데포-메드롤, 데스로렐린, 텍스라죽산, 디에틸stil베스트롤, 디플루칸, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 드로나비롤, DW-166HC, 엘리가드, 엘리테크, 엘렌스, 에멘드, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에포젠, 엡타플라틴, 에르가미솔, 에스트라스, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 에티닐 에스트라디올, 에티올, 에티드론산, 에토포포스, 에토포시드, 파드로졸, 파르스톤, 필그라스티, 피나스테리드, 플리그라스티, 플록스우리딘, 플루코나졸, 플루다라빈, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 포르메스탄, 포스테아빈, 포테무스틴, 폴베스트란트, 감마가르드, 쟈시타빈, 쟈투주맙, 글리백, 글리아텔, 고세렐린, 그라니세트론 HCl, 히스트렐린, 하이캄핀, 하이드로코르톤, 에리트로-하이드록시노닐아데닌, 하이드록시우레아, 이브리투모맙 튜세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 인터페론 알파, 인터페론-알파 2, 인터페론 알파-2A, 인터페론 알파-2B, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, 인터류킨-2, 인터론 A, 이레사, 이리노테칸, 키트릴, 렌티난 설페이트, 레트로졸, 류코보린, 류프폴리드, 류프폴리드 아세테이트, 레바미솔, 레보폴린산 칼슘 염, 레보소이드, 레복실, 로무스틴, 로니다민, 마리놀, 메클로레타민, 메코발라민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메네스트, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토크세이트, 메트빅스, 밀테포신, 미노사이클린, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 모드레날, 미오세트, 네다플라틴, 뉴라스타, 뉴메가, 뉴포젠, 닐루타미드, 놀바텍스, NSC-631570, OCT-43, 옥트레오티드, 온단세트론 HCl, 오라프레드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페디아프레드, 페가스파르가세, 페가시스, 펜토스타틴, 피시바닐, 필로카르핀 HCl, 피라루비신, 폴리카마이신, 포르피머 나트륨, 프레드니무스틴, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레마린, 프로카르바진, 프로크리트, 랄티트렉세드, 레비프, 레늄-186 에티드로네이트, 리툽시맙, 로페론-A, 로무르티드, 살라젠, 산도스타틴, 사르그라모스틴, 세무스틴, 시조피란, 소부죽산, 솔루-메드롤, 스파르포스산, 줄기세포 요법, 스트렙토조신, 스트론포-89 클로라이드, 신트로이드, 타목시펜, 탐솔로신, 타소네르민, 타스토락톤, 탁소테레, 테세류킨, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스트레드, 티오구아닌, 티오테파, 타이로트로핀, 티루드론산, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레오솔판, 트레티노인, 트렉살, 트리메틸멜라민, 트리메트렉세이트, 트립토렐린 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트, UFT, 우리딘, 발루비신, 베스나리논, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐린, 비롤리진, 지네카르드, 지노스타틴 스티말라머, 조프란, ABI-007, 아콜비펜, 악티문, 아피니타크, 아미노프테린, 아르족시펜, 아소프리스닐, 아타메스탄, 아트라센탄, 소라페닙, 아바스틴, CCI-779, CDC-501, 셀레브렉스, 세톡시맙, 크리스나톨, 시프로테론 아세테이트, 데시타빈, DN-101, 독소루비신-MTC, dSLIM, 두타스테리드,

에도테카린, 에플로르니틴, 엑사테칸, 펜레티니드, 히스타민 디하이드로클로라이드, 히스트렐린 하이드로젤 이식물, 홀름-166 DOTMP, 이반드론산, 인터페론 감마, 인트론-PEG, 익사베필론, 키홀 림팻 헤모시아닌, L-651582, 란레오티드, 라소폭시펜, 리브라, 로나파르닙, 미프록시펜, 미노드로네이트, MS-209, 리포솜 MTP-PE, MX-6, 나파렐린, 네모루비신, 네오바스타트, 놀라트렉세드, 오블리메르센, 온코-TCS, 오시템, 파클리탁셀 폴리글루타메이트, 파미드로네이트 디나트륨, PN-401, QS-21, 쿼아제팜, R-1549, 랄록시펜, 란피르나제, 13-시스-레티노산, 사트라플라틴, 세오칼시톨, T-138067, 타르세바, 탁스포렉신, 티모신 알파 1, 티아조푸린, 티피파르닙, 티라파자민, TLK-286, 토레미펜, 트랜스MID-107R, 발스포다르, 바프레오티드, 바탈라닙, 베레토포르핀, 빈플루닌, Z-100, 졸레드론산 또는 그의 조합물일 수 있다.

[1671] 조성물에 첨가가능한 임의의 항과다증식제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Merck Index, (1996)] 제11판의 암 화학요법 약물 요법에 열거된 화합물, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파세, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 헥사메틸멜라민, 하이드록시우레아, 이포스포미드, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1672] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 다른 항증식제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)]에서 신생물성 질환의 치료에 사용되는 것으로 알려진 화합물, 예컨대 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부술판, 디에틸스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로하이드록시노닐 아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트 (PALA), 폴리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1673] 본 발명의 조성물과 함께 사용하기에 적합한 다른 항과다증식제는 다른 항암제, 예컨대 에포틸론 및 그의 유도체, 이리노테칸, 랄록시펜 및 토포테칸을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1674] 본 발명의 화합물은 또한 단백질 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 암 또는 다른 혈관신생 장애의 치료에 적합하고 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 이러한 단백질 치료제는 인터페론 (예를 들어, 인터페론 .알파., .베타., 또는 .감마.) 과효능작용 모노클로날 항체, 투빈젠, TRP-1 단백질 백신, 콜로스트리닌, 항-FAP 항체, YH-16, 겐투주맙, 인플릭시맙, 세툽시맙, 트라스투주맙, 데니류킨 디프티톡스, 리툽시맙, 티모신 알파 1, 베바시주맙, 메카세르민, 메카세르민 린파베이트, 오프렐베킨, 나탈리주맙, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-특이적 면역독소, SGN-35, MT-103, 린파베이트, AS-1402, B43-제니스테인, L-19 기반 방사면역 치료제, AC-9301, NY-ESO-1 백신, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, 아비스쿠민, MDX-1307, Her-2 백신, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, 엔도스타틴, 볼로식시맙, PRO-1762, 렉사투무맙, SGN-40, 페르투주맙, EMD-273063, L19-IL-2 융합 단백질, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, 티카포티드, CAT-3888, 라베투주맙, 알파-입자-발광 방사성동위원소-결합 린투주맙, EM-1421, 초급성 백신, 투코투주맙 셀모류킨, 갈릭시맙, HPV-16-E7, 자벨린(Javelin) - 전립선암, 자벨린 - 흑색종, NY-ESO-1 백신, EGF 백신, CYT-004-Me1QbG10, WT1 펩티드, 오레고보맙, 오파투무맙, 잘루투무맙, 신트레데킨 베수도톡스, WX-G250, 알부페론, 아플리베르셉트, 테노수맙, 백신, CTP-37, 에편구맙 또는 131I-chTNT-1/B를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 단백질 치료제로서 유용한 모노클로날 항체는 무로모넵-CD3, 압식시맙, 에드레콜로맙, 다클리주맙, 겐투주맙, 알렘투주맙, 이브리투모맙, 세툽시맙, 베비시주맙, 에팔리주맙, 아달리무맙, 오말리주맙, 무로모넵-CD3, 리툽시맙, 다클리주맙, 트라스투주맙, 팔리비주맙, 바실릭시맙 및 인플릭시맙을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1675] 일반적으로, 세포독성제 및/또는 세포증식억제제를 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하는 경우,

[1676] (1) 어느 한 제제를 단독으로 투여하는 것과 비교하여 종양의 성장을 감소시키거나 종양을 제거하는데에 있어서 보다 더 우수한 효능을 제공할 것이고,

[1677] (2) 투여되는 화학요법제의 보다 더 적은 양의 투여를 제공할 것이고,

- [1678] (3) 단일 작용제 화학요법 및 특정한 다른 조합 요법으로 관찰되는 것보다 해로운 약리학적 합병증을 덜 갖게 되는, 환자에서 우수한 내약성인 화학요법 치료를 제공할 것이고,
- [1679] (4) 포유동물, 특히 인간에서 보다 더 광범위한 스펙트럼의 다양한 암 유형의 치료를 제공할 것이고,
- [1680] (5) 치료된 환자 중에서 보다 더 높은 반응률을 제공할 것이고,
- [1681] (6) 표준 화학요법 치료와 비교하여, 치료된 환자 중에서 보다 더 연장된 생존 기간을 제공할 것이고,
- [1682] (7) 종양 진행 시간을 보다 연장시킬 것이고/거나,
- [1683] (8) 다른 항암제 조합물이 길항작용 효과를 나타내는 공지된 경우와 비교하여, 적어도 단독으로 사용된 제제만큼 우수한 효능 및 내약성 결과를 제공할 것이다.
- [1684] 방사선에 대한 세포의 감수성화 방법
- [1685] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 세포를 방사선에 대해 감수성화하는데 사용될 수 있다. 즉, 세포의 방사선 처리 전 본 발명의 화합물로의 세포의 처리는, 세포가 본 발명의 화합물로의 어떠한 처리도 없는 경우보다 더 세포를 DNA 손상 및 세포 사멸에 감수성이 되도록 한다. 일 측면에서, 세포는 본 발명의 하나 이상의 화합물로 처리된다.
- [1686] 따라서, 본 발명은 또한 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 세포는 종래 방사선 요법과 조합하여 본 발명의 하나 이상의 화합물이 투여된다.
- [1687] 본 발명은 또한 세포를 세포 사멸에 대해 보다 더 감수성되도록 하는 방법을 제공하며, 여기서 세포는 세포 사멸을 야기하거나 유도하기 위한 세포의 처리 전 본 발명의 하나 이상의 화합물로 처리된다. 일 측면에서, 세포를 본 발명의 하나 이상의 화합물로 처리한 후, 세포는 정상 세포의 기능을 억제하거나 세포를 사멸시키기 위한 DNA 손상을 야기시키기 위해, 하나 이상의 화합물 또는 하나 이상의 방법 또는 그의 조합으로 처리된다.
- [1688] 일 구체예에서, 세포는 하나 이상의 DNA 손상 작용제로 세포를 처리함으로써 사멸된다. 즉, 본 발명의 하나 이상의 화합물로 세포를 처리하여 세포 사멸에 대해 세포를 감수성화시킨 후, 세포를 하나 이상의 DNA 손상 작용제로 처리하여 세포를 사멸시킨다. 본 발명에 유용한 DNA 손상 작용제는 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴), 이온화 방사선 (X선, 자외 방사선), 발암제 및 돌연변이원을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1689] 또 다른 구체예에서, 세포는 DNA 손상을 야기하거나 유도하기 위한 하나 이상의 방법으로 세포를 처리함으로써 사멸된다. 이러한 방법은 세포 신호전달 경로가 활성화될 때 DNA 손상을 초래하는 세포 신호전달 경로의 활성화, 세포 신호전달 경로가 억제될 때 DNA 손상을 초래하는 세포 신호전달 경로의 억제, 및 세포에서의 생화학적 변화가 DNA 손상을 초래하는 세포에서의 생화학적 변화를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비제한적인 예로서, 세포에서의 DNA 복구 경로가 억제될 수 있으며, 그로 인해 DNA 손상의 수리가 방해되고 세포에서의 DNA 손상의 비정상적 축적이 초래된다.
- [1690] 본 발명의 일 측면에서, 본 발명의 화합물은 세포에서 방사선 또는 DNA 손상의 다른 유도 전에 세포에 투여된다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 세포에서 방사선 또는 DNA 손상의 다른 유도와 동시에 세포에 투여된다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 세포에서 방사선 또는 DNA 손상의 다른 유도가 시작된 직후에 세포에 투여된다.
- [1691] 또 다른 측면에서, 세포는 시험관내이다. 또 다른 구체예에서, 세포는 생체내이다.
- [1692] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물이 놀랍게도 Mps-1을 효과적으로 억제하고, 따라서 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환, 또는 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 수반되는 질환, 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 Mps-1에 의해 매개되는 질환, 예컨대 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이, 예를 들어 백혈병 및 골수이형성 증후군, 악성 림프종, 뇌 종양 및 뇌 전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐 종양을 포함한 흉부의 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기와 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다는 것을 발견하였다.
- [1693] 따라서, 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기 언급된 바와 같이 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물,

용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

- [1694] 따라서 본 발명의 또 다른 특정한 측면은 질환의 예방 또는 치료를 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 호변이성체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 약학상 허용되는 염, 또는 이들의 혼합물의 용도이다.
- [1695] 따라서 본 발명의 또 다른 특정한 측면은 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제조하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.
- [1696] 상기 두 단락에서 언급된 질환은 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응, 또는 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 수반되는 질환, 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 Mps-1에 의해 매개되는 질환, 예컨대, 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이, 예를 들어 백혈병 및 골수이형성 증후군, 악성 림프종, 뇌 종양 및 뇌 전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐 종양을 포함한 흉부의 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기와 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이이다.
- [1697] 본 발명의 문맥 내에서, 특히 "부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응"의 문맥에서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "부적절한"은 바람직하게는, 상기 질환의 병리상태에 대해 보통보다 덜 또는 더 반응성이고, 상기 질환의 병리상태와 연관되거나, 그에 책임이 있거나, 그를 초래하는 것을 의미하는 것으로 이해된다.
- [1698] 바람직하게는, 용도는, 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이인 질환의 치료 또는 예방에서의 용도이다.
- [1699] 과다증식성 장애의 치료 방법
- [1700] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 그의 조성물을 사용하여 포유동물의 과다증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 세포 증식 및/또는 세포 분열을 억제, 차단, 축소, 감소 등을 시킬 수 있고/거나 아폽토시스를 일으키는데 사용될 수 있다. 상기 방법은 장애 치료에 유효한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염, 이성체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등을 인간을 포함한 이것이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 과다증식성 장애는 예를 들어 건선, 케로이드, 및 피부에 영향을 미치는 기타 증식증, 전립선비대증 (BPH), 고형 종양, 예컨대 유방, 기도, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요로, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선의 암 및 그의 원격 전이를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 장애는 또한 림프종, 육종 및 백혈병을 포함한다.
- [1701] 유방암의 예는 침습성 유관 암종, 침습성 소엽 암종, 관상피내 암종, 및 소엽 상피내 암종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1702] 기도암의 예는 소세포 및 비-소세포 폐 암종, 뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1703] 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1704] 남성 생식 기관의 종양은 전립선암 및 고환암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여성 생식 기관의 종양은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암, 뿐만 아니라 자궁의 육종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1705] 소화관의 종양은 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 타액선암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1706] 요로의 종양은 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암 및 인간 유두상 신암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1707] 안암은 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1708] 간암의 예는 간세포 암종 (섬유층판 변이체를 포함하거나 포함하지 않는 간세포 암종), 담관암종 (간내 담관 암종) 및 혼합형 간세포 담관암종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1709] 피부암은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 포함하나, 이

에 제한되는 것은 아니다.

- [1710] 두정부암은 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 구순 및 구강암, 및 편평세포암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨병 및 중추신경계의 림프종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1711] 육종은 연조직 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1712] 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1713] 이들 장애는 인간에서 잘 특성화되어 왔을 뿐만 아니라, 다른 포유동물에서도 유사한 병인을 가지고 존재하며, 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [1714] 본원 전반에 걸쳐 언급된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 암종 등의 상태를 방지, 완화, 감소, 경감, 개선시키려는 목적을 위한 대상체의 관리 또는 보호에 통상적으로 사용된다.
- [1715] 키나제 장애의 치료 방법
- [1716] 본 발명은 또한, 미토겐 세포의 이상 키나제 활성화와 연관된 장애, 예컨대 졸중, 심부전, 간비대, 심장비대, 당뇨병, 알츠하이머병, 낭성 섬유증, 이종 이식 거부증의 증상, 패혈성 쇼크 또는 천식을 포함하나 이에 제한되지 않는 장애의 치료를 위한 방법을 제공한다.
- [1717] 유효량의 본 발명의 화합물은 상기 배경기술 섹션에 언급된 질환 (예를 들어, 암)을 포함한 상기 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 작용 메카니즘 및/또는 키나제와 장애 사이의 관련성에 관계 없이 본 발명의 화합물을 사용하여 상기 암 및 기타 질환을 치료할 수 있다.
- [1718] 어구 "이상 키나제 활성화" 또는 "이상 티로신 키나제 활성화"는 키나제를 코딩하는 유전자 또는 이들이 코딩한 폴리펩티드의 임의의 비정상적 발현 또는 활성을 포함한다. 이러한 이상 활성화의 예는 유전자 또는 폴리펩티드의 과발현; 유전자 증폭; 구성적-활성 또는 과활성 키나제 활성을 일으키는 돌연변이; 유전자 돌연변이, 결실, 치환, 부가 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1719] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물 (그의 염, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물, 전구약물 (예를 들어, 에스테르) 및 그의 부분입체이성체 형태 포함)을 투여하는 것을 포함하는, 키나제 활성화, 특히 미토겐 세포의 키나제의 활성의 억제 방법을 제공한다. 키나제 활성화는 세포에서 (예를 들어, 시험관내에서), 또는 치료가 필요한 포유동물 대상체, 특히 인간 환자의 세포에서 억제될 수 있다.
- [1720] 혈관신생 장애의 치료 방법
- [1721] 본 발명은 또한 과다 및/또는 비정상적 혈관신생과 연관된 장애 및 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [1722] 혈관신생의 부적절한 발현 및 이소성 발현은 유기체에 해로울 수 있다. 다수의 병리 상태는 불필요한 혈관의 성장과 관련된다. 이들의 예는 당뇨병망막병증, 허혈성 망막-정맥 폐쇄 및 미숙아 망막병증 (문헌 [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638]), 연령-관련 황반변성 (AMD; 문헌 [Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855] 참조), 신생혈관 녹내장, 건선, 수정체후 섬유증식증, 혈관섬유종, 염증, 류마티스관절염 (RA), 재협착, 스텐트내 재협착, 혈관 이식편 재협착 등을 포함한다. 또한, 암성 및 신생물성 조직과 연관된 증가된 혈액 공급이 종양 성장을 촉진하여 급속한 종양 확장 및 전이를 유발한다. 또한, 종양 내 신규 혈관 및 림프관의 성장은 변질 세포에 대한 탈출 경로를 제공하여 암의 전이를 촉진하고, 결과적으로 암을 확산시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 혈관 형성을 억제 및/또는 감소시키고; 내피 세포 증식 또는 혈관신생과 관련된 기타 유형들을 억제, 차단, 축소, 감소시키고, 뿐만 아니라 이러한 세포 유형의 세포 사멸 또는 아포토시스를 유발함으로써 상기 언급된 혈관신생 장애 중 임의의 것을 치료 및/또는 예방하는데 이용될 수 있다.
- [1723] 용량 및 투여
- [1724] 과다증식성 장애 및 혈관신생 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하는 것으로 공지된 표준 실험실 기술에 기초하여, 포유동물에서 상기 확인된 상태의 치료 측정에 대한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정에 의해, 및 이들 결과와 이러한 상태를 치료하는데 사용되는 공지된 약물의 결과와의 비교에 의해, 각각의 목적하는 징후의

치료를 위한 본 발명의 화합물의 유효 투여량을 용이하게 결정할 수 있다. 이들 상태 중 하나의 치료에서 투여될 활성 성분의 양은 특정한 화합물 및 사용된 투여량 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료할 환자의 연령 및 성별, 및 치료할 상태의 특성 및 정도와 같은 고려 사항에 따라 광범위하게 변할 수 있다.

- [1725] 투여되는 활성 성분의 총량은 일반적으로 체중 1 kg당 1일 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, 바람직하게는 체중 1 kg당 1일 약 0.01 mg 내지 약 20 mg일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 계획은 1일 1 내지 3회 투여에서 4주 마다 1회 투여까지의 범위일 것이다. 또한, 환자에게 특정 기간 동안 약물을 투여하지 않는 "약물 휴약기"는 약리 효과와 내성 사이의 전체적인 균형에 이로울 수 있다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있고, 1일 1회 이상 또는 1일 1회 미만 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사, 및 주입 기술을 이용한 투여에 대한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 총 체중 1 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 직장 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 질 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 평균 1일 국소 투여 요법은 바람직하게는 1일 1회 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 투여량을 유지하는 데 요구되는 농도일 것이다. 평균 1일 흡입 투여 요법은 바람직하게는 총 체중 1 kg 당 0.01 내지 100 mg일 것이다.
- [1726] 물론 각 환자에 대한 특정의 초기 및 계속 투여 요법은 담당 진단자에 의해 결정된 상태의 특성 및 중증도, 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적인 상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속도, 약물 조합 등에 따라 다양할 것이다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 목적하는 치료 방식 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.
- [1727] 바람직하게는, 상기 방법의 질환은 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이이다.
- [1728] 본 발명의 화합물은 특히, 종양 성장 및 전이, 특히 모든 적응증 및 단계의 고형 종양에서의 종양 성장 및 전이의 요법 및 방지, 즉 예방에서 종양 성장의 사전 치료와 함께 또는 사전 치료 없이 사용될 수 있다.
- [1729] 특정 약리학적 또는 약학적 특성을 시험하기 위한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [1730] 본원에 기재된 실험을 시험하는 실시예는 본 발명을 예시하고자 하는 것이며, 본 발명은 주어진 실시예로 제한되지 않는다.
- [1731] 생물학적 검정: 증식 검정
- [1732] 배양된 종양 세포 (MCF7, 호르몬 의존성 인간 유방 암종 세포, ATCC HTB22; NCI-H460, 인간 비소세포 폐 암종 세포, ATCC HTB-177; DU 145, 호르몬-비의존성 인간 전립선 암종 세포, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, 인간 자궁경부 암종 세포, EPO-게엠베하(EPO-GmbH, 베를린); HeLa-MaTu-ADR, 다중약물-내성 인간 자궁경부 암종 세포, EPO-게엠베하 (베를린); HeLa 인간 자궁경부 종양 세포, ATCC CCL-2; B16F10 마우스 흑색종 세포, ATCC CRL-6475)를 10% 소 태아 혈청 보충된 그의 각각의 성장 배지 200 μ l 중 96-웰 다중 적정 플레이트에 5000개의 세포/웰 (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000개의 세포/웰 (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) 또는 1000개의 세포/웰 (B16F10)의 밀도로 플레이팅하였다. 24시간 후, 하나의 플레이트 (영점 플레이트)의 세포를 크리스탈 바이올렛으로 염색하였으며 (이하 참조), 다른 플레이트의 배지를 시험 물질이 다양한 농도 (0 μ M, 뿐만 아니라 0.01 내지 30 μ M 범위; 용매 디메틸 설폭사이드의 최종 농도는 0.5%였음)로 첨가되어 있는 새로운 배양 배지 (200 μ l)로 교체하였다. 세포를 시험 물질의 존재 하에 4일 동안 배양하였다. 크리스탈 바이올렛으로 세포를 염색함으로써 세포 증식을 측정하였으며: 실온에서 15분 동안 20 μ l/측정점의 11% 글루타르알데히드 용액을 첨가함으로써 세포를 고정하였다. 고정된 세포를 물을 사용하여 3회 세척한 후, 플레이트를 실온에 건조시켰다. 100 μ l/측정점의 0.1% 크리스탈 바이올렛 용액 (pH 3.0)을 첨가함으로써 세포를 염색하였다. 오염된 세포를 물을 사용하여 3회 세척한 후, 플레이트를 실온에 건조시켰다. 100 μ l/측정점의 10% 아세트산 용액을 첨가함으로써 염료를 용해시켰다. 595 nm 파장에서의 광도측정에 의해 흡광도를 측정하였다. 영점 플레이트의 흡광도 값 (=0%) 및 비처리 (0 μ m) 세포의 흡광도 값 (=100%)에 대한 측정 값의 표준화에 의해 세포 수의 변화 (백분율)를 계산하였다. 회사 내부 소프트웨어를 사용하여 4 파라미터 피팅에 의해 IC₅₀ 값을 측정하였다.
- [1733] 10 μ M ATP로의 Mps-1 키나제 검정
- [1734] 인간 키나제 Mps-1은 비오틴화 기질 펩티드를 인산화한다. 인산화 생성물의 검출은 공여자로서의 유로퓸-표지된 항-포스포-세린/트레오닌 항체로부터 수용자로서의 가교 알로피코시아닌 (SA-XLent)으로 표지된 스트렙타비딘으로의 시간 분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET)에 의해 달성되었다. 화합물을 키나제 활성의 그의 억제에

대하여 시험하였다.

- [1735] N-말단 GST-태깅된 인간 전장 재조합 Mps-1 키나제 (인비트로젠(Invitrogen, 독일 카를스루에로부터 구입), 카탈로그 번호 PV4071)를 사용하였다. 키나제 반응을 위한 기질로서 아미노-산 서열 비오틴-Ahx-PWDPDDADITEILG (아미드 형태 중 C-말단, 바이오신탄 게엠베하(Biosynthan GmbH, 베를린)로부터 구입)의 비오틴닐화 펩티드를 사용하였다.
- [1736] 검정을 위해 DMSO 중 시험 화합물의 100배 농축 용액 50 nL를 흑색의 저부피 384웰 마이크로타이터 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One, 독일 프리켄하우젠))에 피펫팅하고, 검정 완충제 [0.1 mM 나트륨-오르토-바나테이트, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 25 mM Hepes pH 7.7, 0.05% BSA, 0.001% 플루로닉(Pluronic) F-127] 중 Mps-1의 용액 2 μ l를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 22°C에서 인큐베이션하여 키나제 반응의 시작 전에 시험 화합물이 Mps-1에 미리 결합하도록 하였다. 이어서, 검정 완충제 중 16.7 μ M 아데노신-트리-포스페이트 (ATP, 16.7 μ M => 5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도는 10 μ M이었음) 및 펩티드 기질 (1.67 μ M => 5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도는 1 μ M이었음)의 용액 3 μ l를 첨가하여 키나제 반응을 시작하고, 생성된 혼합물을 22°C에서 60분의 반응 시간 동안 인큐베이션하였다. 검정에서 Mps-1의 농도를 효소 로트의 활성에 따라 조절하고, 선형 범위의 검정에 적절하게 선택하였고, 전형적인 효소 농도는 약 0.5 nM (5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도)의 범위였다. 반응을 TR-FRET 검출 시약의 용액 (100 mM Hepes pH 7.4, 0.1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM 스트렙타비딘-XLent [# 61GSTXLB, Fa. 시스 바이오인터내셔널(Cis Biointernational, 프랑스 마쿨)], 1.5 nM 항-포스포 (Ser/Thr)-유로프-항체 [#AD0180, 퍼킨엘머 LAS (PerkinElmer LAS, 독일 로트고-위게스하임)] 3 μ l를 첨가하여 정지시켰다. 1.5 nM 항-포스포(Ser/Thr)-유로프-항체 대신 2 nM 비표지 항-포스포-ser/thr-pro 항체 MPM-2 [Millipore cat. # 05-368] 및 1 nM LANCE EU-W1024 표지 항-마우스 IgG 항체[퍼킨 엘머, 제품 번호 AD0077]이 사용될 수 있다.
- [1737] 생성된 혼합물을 22°C에서 1시간 동안 인큐베이션하여, 인산화된 펩티드가 항-포스포(Ser/Thr)-유로프-항체에 결합하도록 하였다. 후속적으로 유로프-표지된 항-포스포(Ser/Thr) 항체로부터 스트렙타비딘-XLent로의 공명 에너지 전달을 측정하여, 인산화 기질의 양을 평가하였다. 따라서, 350 nm에서의 여기 후 620 nm 및 665 nm에서의 형광 방출을 뷰릭스(Viewlux) TR-FRET 판독기 (퍼킨-엘머 LAS, 독일 로트고-위게스하임)에서 측정하였다. "블랭크-교정 표준화 비" (뷰릭스 특정 판독, 665 nm 및 622 nm에서의 방출의 종래 비와 유사하며, 여기서 블랭크 및 Eu-공여자 누화는 비를 계산하기 전의 665 nm 신호로부터 차감함)를 인산화 기질의 양에 대한 측정으로서 얻었다. 데이터를 표준화하였다 (억제제 없는 효소 반응 = 0% 억제, 효소만 결합된 기타 모든 검정 성분 = 100% 억제). 시험 화합물을 20 μ M 내지 1 nM 범위 내의 10개의 상이한 농도에서 (20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM 및 1 nM; 일련의 희석액은 검정 전에 100배로 농축시킨 원액의 수준에서 연속적으로 1:3 희석에 의해 제조함) 동일한 마이크로타이터 플레이트에서 각 농도에 대해서 2별식으로 시험하였으며, IC₅₀ 값을 내부 소프트웨어를 이용하여 4 파라미터 피팅에 의해 계산하였다.
- [1738] 2 mM ATP로의 Mps-1 키나제 검정
- [1739] 인간 키나제 Mps-1은 비오틴닐화 기질 펩티드를 인산화한다. 인산화 생성물의 검출은 공여자로서의 유로프-표지된 항-포스포-세린/트레오닌 항체로부터 수용자로서의 가교 알로피코시아닌 (SA-XLent)으로 표지된 스트렙타비딘으로의 시간 분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET)에 의해 달성되었다. 화합물을 키나제 활성의 그의 억제에 대하여 시험하였다.
- [1740] N-말단 GST-태깅된 인간 전장 재조합 Mps-1 키나제 (인비트로젠(Invitrogen, 독일 카를스루에로부터 구입), 카탈로그 번호 PV4071)를 사용하였다. 키나제 반응을 위한 기질로서 아미노-산 서열 비오틴-Ahx-PWDPDDADITEILG (아미드 형태 중 C-말단, 바이오신탄 게엠베하(Biosynthan GmbH, 베를린)로부터 구입)의 비오틴닐화 펩티드를 사용하였다.
- [1741] 검정을 위해 DMSO 중 시험 화합물의 100배 농축 용액 50 nL를 흑색의 저부피 384웰 마이크로타이터 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One, 독일 프리켄하우젠))에 피펫팅하고, 검정 완충제 [0.1 mM 나트륨-오르토-바나테이트, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 25 mM Hepes pH 7.7, 0.05% BSA, 0.001% 플루로닉(Pluronic) F-127] 중 Mps-1의 용액 2 μ l를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 22°C에서 인큐베이션하여 키나제 반응의 시작 전에 시험 화합물이 Mps-1에 미리 결합하도록 하였다. 이어서, 검정 완충제 중 3.33 mM 아데노신-트리-포스페이트 (ATP, 3.3 mM => 5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도는 2 mM이었음) 및 펩티드 기질 (1.67 μ M => 5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도는 1 μ M이었음)의 용액 3 μ l를 첨가하여 키나제 반응을 시작하고, 생성된 혼합물을 22°C에서 60분의

반응 시간 동안 인큐베이션하였다. 검정에서 Mps-1의 농도를 효소 로트의 활성에 따라 조절하고, 선형 범위의 검정에 적절하게 선택하였고, 전형적인 효소 농도는 약 0.5 nM (5 μ l의 검정 부피 중 최종 농도)의 범위였다. 반응을 TR-FRET 검출 시약의 용액 (100 mM Hepes pH 7.4, 0.1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM 스트렙타비딘-XLent [# 61GSTXLB, Fa. 시스 바이오인터내셔널(Cis Biointernational, 프랑스 마쿨)], 1.5 nM 항-포스포(Ser/Thr)-유로폼-항체 [#AD0180, 퍼킨엘머 LAS (PerkinElmer LAS, 독일 로드고-위게스하임)] 3 μ l를 첨가하여 정지시켰다. 1.5 nM 항-포스포(Ser/Thr)-유로폼-항체 대신 2 nM 비표지 항-포스포-ser/thr-pro 항체 MPM-2 [Millipore cat. # 05-368] 및 1 nM LANCE EU-W1024 표지 항-마우스 IgG 항체[퍼킨 엘머, 제품 번호 AD0077]이 사용될 수 있다.

[1742]

생성된 혼합물을 22°C에서 1시간 동안 인큐베이션하여, 인산화된 펩티드가 항-포스포(Ser/Thr)-유로폼-항체에 결합하도록 하였다. 후속적으로 유로폼-표지된 항-포스포(Ser/Thr) 항체로부터 스트렙타비딘-XLent로의 공명 에너지 전달을 측정하여, 인산화 기질의 양을 평가하였다. 따라서, 350 nm에서의 여기 후 620 nm 및 665 nm에서의 형광 방출을 뷰릭스(Viewlux) TR-FRET 판독기 (퍼킨-엘머 LAS, 독일 로드고-위게스하임)에서 측정하였다. "블랭크-교정 표준화 비" (뷰릭스 특정 판독, 665 nm 및 622 nm에서의 방출의 종래 비와 유사하며, 여기서 블랭크 및 Eu-공여자 누화는 비를 계산하기 전의 665 nm 신호로부터 차감함)를 인산화 기질의 양에 대한 측정으로서 얻었다. 데이터를 표준화하였다 (억제제 없는 효소 반응 = 0% 억제, 효소만 걸여된 기타 모든 검정 성분 = 100% 억제). 시험 화합물을 20 μ M 내지 1 nM 범위 내의 10개의 상이한 농도에서 (20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM 및 1 nM; 일련의 희석액은 검정 전에 100배로 농축시킨 원액의 수준에서 연속적으로 1:3 희석에 의해 제조함) 동일한 마이크로타이터 플레이트에서 각 농도에 대해서 2벌식으로 시험하였으며, IC₅₀ 값을 내부 소프트웨어를 이용하여 4 파라미터 피팅에 의해 계산하였다.

실시예 번호	Mps-1 억제; 10 μ M ATP 로 검정; IC ₅₀ (nM 단위)	Mps-1 억제; 2 mM ATP 로 검정; IC ₅₀ (nM 단위)
실시예 01.1	≤ 1.0	1.2
실시예 01.2	≤ 1.0	4.1
실시예 01.3	≤ 1.0	1.1
실시예 01.4	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.5	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.6	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.7	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.8	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.9	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.10	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.11	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.12	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.13	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.14	≤ 1.0	≤ 1.0

[1743]

실시예 01.15	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.16	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.17	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.18	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.19	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.20	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.21	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.22	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.23	≤ 1.0	1.1
실시예 01.24	≤ 1.0	1.2
실시예 01.25	≤ 1.0	1.3
실시예 01.26	≤ 1.0	21
실시예 01.27	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.28	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.29	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.30	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.31	≤ 1.0	5.0
실시예 01.32	≤ 1.0	≤ 1.0

[1744]

실시예 01.33	≤ 1.0	1.3
실시예 01.34	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.35	≤ 1.0	1.2
실시예 01.36	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 01.37	≤ 1.0	1.6
실시예 02.1	≤ 1.0	1.1
실시예 02.2	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.3	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.4	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.5	≤ 1.0	1.8
실시예 02.6	≤ 1.0	4.3
실시예 02.7	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.8	≤ 1.0	1.5
실시예 02.9	≤ 1.0	2.2
실시예 02.10	≤ 1.0	2.3
실시예 02.11	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.12	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.13	≤ 1.0	≤ 1.0

[1745]

실시예 02.14	≤ 1.0	2.4
실시예 02.15	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.16	≤ 1.0	3.8
실시예 02.17	≤ 1.0	4.6
실시예 02.18	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.19	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.20	≤ 1.0	1.7
실시예 02.21	≤ 1.0	2.4
실시예 02.22	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.23	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.24	≤ 1.0	5.9
실시예 02.25	≤ 1.0	3.3
실시예 02.26	≤ 1.0	6.1
실시예 02.27	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 02.28	≤ 1.0	3.5
실시예 02.29	≤ 1.0	7.5
실시예 03.1	≤ 1.0	6.9
실시예 04.1	≤ 1.0	16

[1746]

실시예 04.2	≤ 1.0	15
실시예 05.1	≤ 1.0	29
실시예 06.1	≤ 1.0	29
실시예 06.2	1.4	26
실시예 06.3	≤ 1.0	21
실시예 06.4	≤ 1.0	11
실시예 06.5	≤ 1.0	19
실시예 07.1	≤ 1.0	14
실시예 08.1	≤ 1.0	4.3
실시예 09.1	≤ 1.0	19
실시예 10.01	≤ 1.0	17
실시예 11.01	≤ 1.0	11
실시예 12.01	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.02	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.03	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.04	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.05	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.06	≤ 1.0	≤ 1.0

[1747]

실시예 12.07	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.08	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.09	≤ 1.0	2.5
실시예 12.10	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.11	≤ 1.0	1.2
실시예 12.12	≤ 1.0	13
실시예 12.13	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.14	≤ 1.0	8.5
실시예 12.15	≤ 1.0	1.6
실시예 12.16	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.17	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.18	≤ 1.0	1.5
실시예 12.19	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.20	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.21	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.22	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.23	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.24	≤ 1.0	≤ 1.0

[1748]

실시예 12.25	≤ 1.0	2.7
실시예 12.26	≤ 1.0	1.2
실시예 12.27	≤ 1.0	9.0
실시예 12.28	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.29	≤ 1.0	2.3
실시예 12.30	≤ 1.0	4.3
실시예 12.31	≤ 1.0	3.8
실시예 12.32	≤ 1.0	2.2
실시예 12.33	≤ 1.0	1.4
실시예 12.34	≤ 1.0	6.6
실시예 12.35	≤ 1.0	2.1
실시예 12.36	≤ 1.0	3.5
실시예 12.37	≤ 1.0	13
실시예 12.38	≤ 1.0	29
실시예 12.39	≤ 1.0	16
실시예 12.40	≤ 1.0	9.9
실시예 12.41	≤ 1.0	7.2
실시예 12.42	≤ 1.0	12

[1749]

실시예 12.43	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.44	≤ 1.0	1.6
실시예 12.45	≤ 1.0	1.4
실시예 12.46	≤ 1.0	3.5
실시예 12.47	≤ 1.0	2.4
실시예 12.48	≤ 1.0	1.3
실시예 12.49	≤ 1.0	3.4
실시예 12.50	≤ 1.0	3.1
실시예 12.51	≤ 1.0	2.6
실시예 12.52	≤ 1.0	14
실시예 12.53	≤ 1.0	6.9
실시예 12.54	≤ 1.0	1.1
실시예 12.55	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.56	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.57	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.58	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.59	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.60	≤ 1.0	5.0

[1750]

실시예 12.61	≤ 1.0	6.1
실시예 12.62	≤ 1.0	3.5
실시예 12.63	≤ 1.0	26
실시예 12.64	≤ 1.0	1.6
실시예 12.65	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.66	≤ 1.0	2.0
실시예 12.67	≤ 1.0	5.0
실시예 12.68	≤ 1.0	1.9
실시예 12.69	≤ 1.0	4.5
실시예 12.70	≤ 1.0	9.5
실시예 12.71	≤ 1.0	8.8
실시예 12.72	≤ 1.0	16
실시예 12.73	≤ 1.0	16
실시예 12.74	≤ 1.0	16
실시예 12.75	≤ 1.0	5.1
실시예 12.76	≤ 1.0	7.4
실시예 12.77	≤ 1.0	11
실시예 12.78	≤ 1.0	7.6

[1751]

실시예 12.79	≤ 1.0	23
실시예 12.80	≤ 1.0	18
실시예 12.81	≤ 1.0	7.3
실시예 12.82	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.83	≤ 1.0	1.8
실시예 12.84	≤ 1.0	≤ 1.0
실시예 12.85	≤ 1.0	2.2

[1752]

[1753] 스핀들 어셈블리 체크포인트 검정

- [1754] 스핀들 어셈블리 체크포인트는 유사분열 동안 염색체의 적절한 분리를 보장한다. 유사분열로의 진입 시에, 염색체는 세린 10 상의 히스톤 H3의 인산화를 동반하는 응축을 시작한다. 세린 10 상의 히스톤 H3의 탈인산화는 후기에 시작하고 이른 말기에 끝난다. 따라서, 세린 10 상의 히스톤 H3의 인산화를 유사분열에서 세포의 마커로서 이용할 수 있다. 노코다졸은 미세소관 불안정화 물질이다. 따라서, 노코다졸은 미세소관 역학을 방해하고 스핀들 어셈블리 체크포인트를 이동시킨다. 세포는 유사분열 중 G2/M 전이에서 정지하고, 세린 10 상에 인산화 히스톤 H3을 나타낸다. Mps-1 억제제에 의한 스핀들 어셈블리 체크포인트의 억제는 노코다졸의 존재 하에 유사분열을 중단시키고, 세포가 이르게 유사분열을 완료하도록 한다. 이러한 변경을 세린 10 상에 인산화 히스톤 H3을 갖는 세포의 감소에 의해 검출하였다. 이러한 감소는 유사분열 돌파구를 유도하는 본 발명의 화합물의 능력을 측정하는 마커로서 사용되었다.
- [1755] 인간 자궁경부 종양 세포주 HeLa (ATCC CCL-2)의 배양된 세포를 1% (v/v) 글루타민, 1% (v/v) 페니실린, 1% (v/v) 스트렙토마이신 및 10% (v/v) 소 태아 혈청으로 보충된 돌베코(Dulbecco) 배지 (w/o 페놀 레드, w/o 피루브산나트륨, w 1000 mg/ml 글루코스, w 피리독신) 20 μ l 중 384-웰 마이크로타이터 플레이트에 2500개의 세포/웰의 밀도로 플레이팅하였다. 밤새 37°C에서 인큐베이션한 후, 0.1 μ g/ml의 최종 농도에서 10 μ l/웰의 노코다졸을 세포에 첨가하였다. 24시간 인큐베이션한 후, 세포는 세포 주기 진행의 G2/M 단계에서 정지하였다. 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중에 용해된 시험 화합물을 다양한 농도 (0 μ M, 뿐만 아니라 0.005 μ M 내지 10 μ M의 범위; 용매 DMSO의 최종 농도는 0.5% (v/v)였음)로 첨가하였다. 세포를 시험 화합물의 존재 하에 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 세포를 포스페이트 완충 염수 (PBS) 중 4% (v/v) 파라포름알데히드에서 4°C에서 밤새 고정시키고, 이어서 PBS 중 0.1% (v/v) 트리톤(Triton) XTM 100에서 실온에서 20분 동안 침투시키고, PBS 중 0.5% (v/v) 소 혈청 알부민 (BSA)에서 실온에서 15분 동안 차단시켰다. PBS로 세척한 후, 20 μ l/웰 항체 용액 (항-포스포-히스톤 H3 클론 3H10, FITC; 업스테이트(Upstate), 카탈로그 번호 16-222; 1:200 희석)을 세포에 첨가하였으며, 이를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이후에, 세포를 PBS로 세척하고, 20 μ l/웰 핵색소(HOECHST) 33342 염료 용액 (5 μ g/ml)을 세포에 첨가하고, 세포를 어둠속에서 실온에서 12분 인큐베이션하였다. 세포를 PBS로 2회 세척하고, 이어서 PBS로 덮고, 분석까지 4°C에서 저장하였다. 이미지를 퍼킨엘머 오페라(OPERA)TM 하이-컨텐츠 분석 판독기로 얻었다. 이미지를 세포 주기 애플리케이션 모듈을 이용하는 몰레큘라 디바이시스(Molecular devices)로부터의 이미지 분석 소프트웨어 MetaXpressTM로 분석하였다. 본 검정에서 세린 10 상의 표지 핵색소 33342 및 인산화 히스톤 H3 둘 다를 측정하였다. 핵색소 33342가 DNA를 표지하였으며, 이를 세포 수를 세는데 사용하였다. 세린 10 상의 인산화 히스톤 H3의 염색으로 유사분열 세포의 수를 측정하였다. Mps-1의 억제는 노코다졸의 존재 하에 부적절한 유사분열 진행을 나타내는 유사분열 세포의 수를 감소시켰다. 처리하지 않은 검정 데이터를 4 파라미터 로지스틱 회귀 분석에 의해 추가로 분석하여 각각의 시험된 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 결정하였다.
- [1756] 다른 Mps 키나제에 대한 검정이 적절한 시약을 사용하여 유사하게 수행될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.
- [1757] 따라서 본 발명의 화합물은 하나 이상의 Mps-1 키나제를 효과적으로 억제하고, 따라서 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환, 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응이 Mps-1에 의해 매개되는 질환, 보다 특히 탈제어된 세포 성장, 증식 및/또는 생존, 부적절한 세포성 면역 반응 또는 부적절한 세포성 염증 반응의 질환이 혈액 종양, 고형 종양 및/또는 그의 전이, 예를 들어 백혈병 및 골수이형성 증후군, 악성 림프종, 뇌 종양 및 뇌 전이를 포함한 두경부 종양, 비소세포 및 소세포 폐 종양을 포함한 흉부의 종양, 위장 종양, 내분비 종양, 유방 및 기타 부인과 종양, 신장, 방광 및 전립선 종양을 포함한 비뇨기과 종양, 피부 종양, 및 육종, 및/또는 그의 전이인 질환의 치료 또는 예방에 적합하다.
- [1758] 가수분해 안정성 검정
- [1759] 가수분해 안정성 검정은 수성 완충 시스템에서의 화합물의 안정성을 조사한다. 표준 용액 안정성 검정을 37°C에서 pH 7.4 (혈장의 pH)의 0.05 M 포스페이트 완충제에서 행한다. 위장관에서 화합물은 광범위 pH에 노출되기 때문에, (하기 실험에서 위장관의 산성 조건을 모의하기 위해 pH 2와 같은) 임의의 관련 pH가 선택될 수 있다. 화합물을 관련 용액중 37°C에서 인큐베이션하고, 인큐베이션 직후, 및 1, 2 및 24시간 후 HPLC로 분석하였다. 1, 2 및 24시간 후 피크 면적을 제로 주입 시간에 연관시켜 분해율 (분괴율(%))을 계산하였다.
- [1760] 화합물은 DMSO 중 10 mM로서 이용가능하다 (용액 1). 2.5 μ l의 용액 1을 1 mL 아세토니트릴에 용해시켜 용액 2를 만들었다. 난용성 화합물은 용액 2의 또 다른 희석 단계 (아세토니트릴에서 각각 1:5 및 1:10)가 필요할 수

있다. 용액 2를 조절된 HPLC 오토샘플러중에 37℃에서 인큐베이션하였다. 1 mL pH 2 완충제를 HPLC 바이알로 옮겼다. 100 μ l의 용액 2를 완충제 pH 2 용액에 첨가하고, 철저히 혼합하였다. 혼합 직후, 배합 용액을 HPLC에 주입하여 제로 주입 시간을 제공하였다. 1, 2 및 24시간 후 주입을 반복하였다.

[1761] HPLC 소프트웨어 밀레니엄 (Millennium) 및 엑셀 (Excel)을 각각 이용해 분해율 (붕괴율(%))을 계산하였다.

실시예 번호	pH 2 에서 가수분해; 24 시간 후 붕괴 (%)
실시예 01.1	< 10 %
실시예 01.2	< 10 %
실시예 01.3	< 10 %
실시예 01.4	< 10 %
실시예 01.5	< 10 %
실시예 01.6	< 10 %
실시예 01.7	< 10 %
실시예 01.8	< 10 %
실시예 01.9	< 10 %
실시예 01.10	< 10 %
실시예 01.11	< 10 %
실시예 01.12	< 10 %
실시예 01.13	< 10 %
실시예 01.14	< 10 %
실시예 01.15	< 10 %
실시예 01.16	< 10 %
실시예 01.17	< 10 %
실시예 01.18	< 10 %
실시예 01.19	< 10 %
실시예 01.20	< 10 %
실시예 01.21	< 10 %
실시예 01.22	< 10 %
실시예 01.23	< 10 %
실시예 01.24	< 10 %
실시예 01.25	< 10 %
실시예 01.26	< 10 %
실시예 01.27	< 10 %
실시예 01.28	< 10 %
실시예 01.29	< 10 %

[1762]

실시예 02.1	< 10 %
실시예 02.2	< 10 %
실시예 02.3	< 10 %
실시예 02.4	< 10 %
실시예 02.5	< 10 %
실시예 02.6	< 10 %
실시예 02.7	< 10 %
실시예 02.8	< 10 %
실시예 02.9	< 10 %
실시예 02.10	< 10 %
실시예 02.11	< 10 %
실시예 02.12	< 10 %
실시예 02.13	< 10 %
실시예 02.14	< 10 %
실시예 02.15	< 10 %
실시예 02.16	< 10 %
실시예 02.17	< 10 %
실시예 02.18	< 10 %
실시예 02.19	< 10 %
실시예 02.20	< 10 %
실시예 02.21	< 10 %
실시예 02.22	< 10 %
실시예 02.23	< 10 %
실시예 02.24	< 10 %
실시예 03.1	< 10 %
실시예 04.1	< 10 %
실시예 05.1	< 10 %
실시예 06.1	< 10 %
실시예 06.2	< 10 %
실시예 06.3	< 10 %
실시예 06.4	< 10 %
실시예 06.5	< 10 %

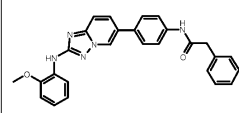
[1763]

실시예 07.1	< 10 %
실시예 08.1	< 10 %

[1764]

[1765] W02011/063908호에 명시된 화합물과 비교

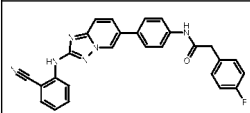
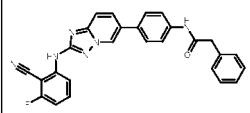
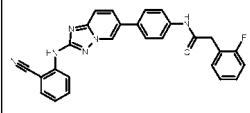
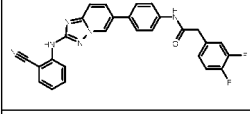
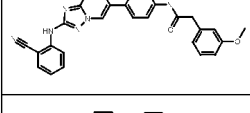
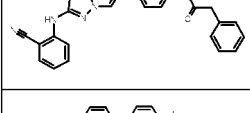

[1770] 2 mM ATP로의 억제 검정에서 Mps-1 억제:

구조	No.	Mps-1 억제; 2 mM ATP 로 검정; IC ₅₀ (nM 단위)
	9	55

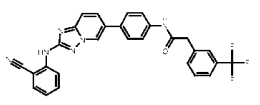
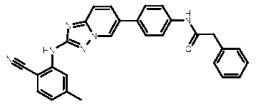
[1771]

[1772] W02011/063908호에 명시된 화합물과 비교

[1773] 가수분해 안정성:

구조	No.	pH 2 에서 가수분해; 24 시간 후 붕괴 (%)
	1	≥ 90 %
	2	≥ 20 %
	3	≥ 70 %
	4	≥ 70 %
	5	≥ 70 %
	6	≥ 90 %
	7	≥ 70 %

[1774]

	8	$\geq 70 \%$
	10	$\geq 70 \%$

[1775]

[1776]

10 μM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 측정된, W02011/063908호에 명시된 가장 효능있는 화합물의 최대 절반 억제 농도 (IC_{50})는 2 nM 보다 낮았다 (2 nM 보다 더 효능적).

[1777]

그러나, 이들 화합물은 모두 2 mM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 30 nM 보다 높은 IC_{50} (30 nM 보다 덜 효능적)을 나타내거나, pH 2에서 24시간 후 15% 붕괴를 초과한 낮은 가수분해 안정성을 나타낸다.

[1778]

놀랍게도, 본 발명의 화합물은 다음을 특징으로 하는 것으로 발견되었다:

[1779]

- 10 μM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 2 nM 보다 낮은 IC_{50} (2 nM 보다 더 효능적),

[1780]

- 2 mM ATP의 농도를 이용한 Mps-1 키나제 검정에서 30 nM 보다 낮은 IC_{50} (30 nM 보다 더 효능적), 및

[1781]

- pH 2에서 24시간 후 10% 붕괴 미만의 높은 가수분해 안정성.