



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0163501
(43) 공개일자 2023년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 213/69 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7037138
(22) 출원일자(국제) 2022년03월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/022525
(87) 국제공개번호 WO 2022/212489
국제공개일자 2022년10월06일
- (30) 우선권주장
63/168,407 2021년03월31일 미국(US)
63/318,118 2022년03월09일 미국(US)
- (71) 출원인
신테라, 인크.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티
드 씨/오
- (72) 발명자
트르조스, 리니
미국 92129 캘리포니아 샌디에고 메도우런 웨이
9120
동, 칭
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티
드 씨/오 신테라, 인크.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 MK2 저해제 및 이의 용도

(57) 요약

MK2 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 기재된다. 대상 화합물 및 조성물은 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 및 심혈관 또는 뇌혈관 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 213/69 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 409/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

칼도어, 스티븐 더블유.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티
드 씨/오 신테라, 인크.

호프만, 로버트 엘.

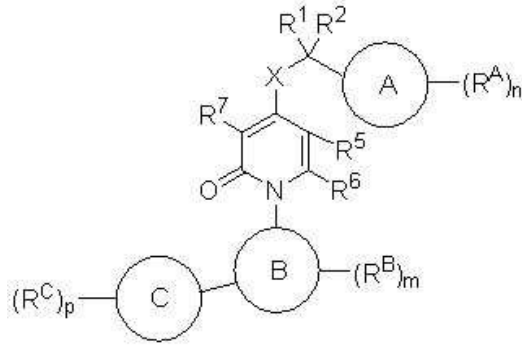
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티
드 씨/오 신테라, 인크.

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체:



화학식 (II)

[식 중,

고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

n 은 0 내지 4이고;

R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로

알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

X 는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;

각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

R^4 는 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

고리 B는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^b 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

m은 0 내지 4이고;

고리 C는 5원 헤테로아릴이고;

각각의 R^c 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;

각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

p는 0 내지 4이고;

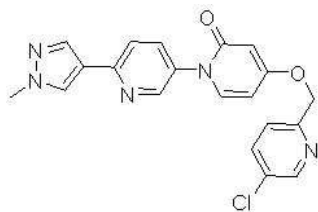
각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-

C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



단, 화합물은 [이 아님].

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A가 피리딘인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 4

제1항에 있어서, 고리 A가 페닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^A가 독립적으로 할로젠인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹과 R²가 수소 또는 중수소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -O-인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 뉴테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 뉴테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 피리디닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 가 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 뉴테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 가 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 가 독립적으로 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸

또는 트리아졸릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 티아졸릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 피라졸릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 이미다졸릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 티아디아졸린, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 트리아졸릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^C 가 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 테로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 27

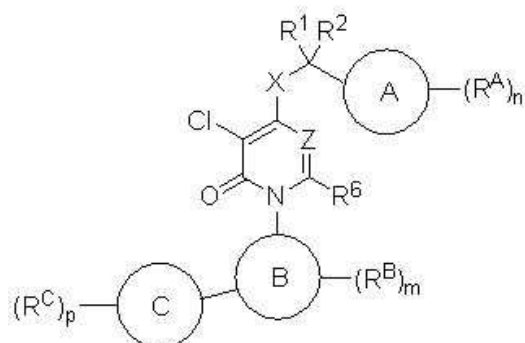
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^C 가 독립적으로 C_1-C_6 히드록시알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 29

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체:



화학식 (I)

[식 중,

고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

n은 0 내지 4이고;

R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

X는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;

각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

R^4 는 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

Z는 N 또는 CR^5 이고;

R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

m 은 0 내지 4이고;

고리 C는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^C 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬

킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca}는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

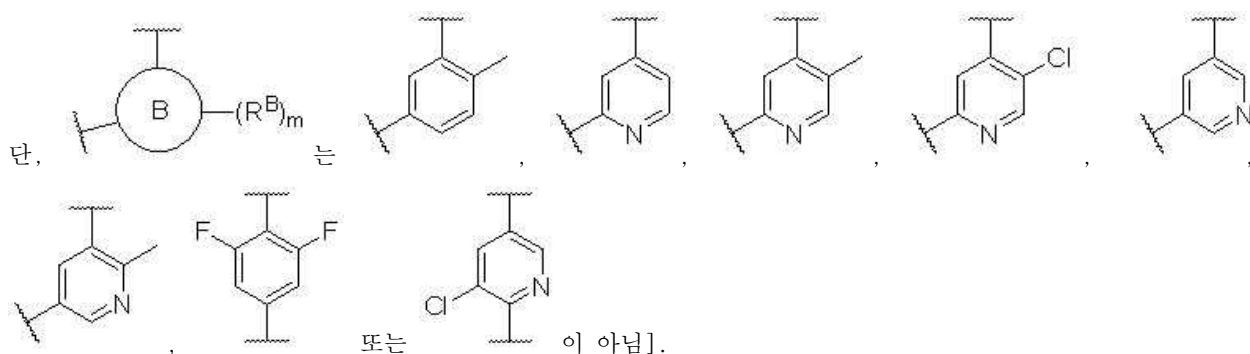
p는 0 내지 4이고;

각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



청구항 30

제29항에 있어서, 고리 A가 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 31

제29항에 있어서, 고리 A가 피리딘인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^A 가 독립적으로 할로젠인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 과 R^2 가 수소 또는 중수소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -O-인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 39

제26항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 40

제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 6원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 41

제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 피리디닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 42

제26항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 가 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 43

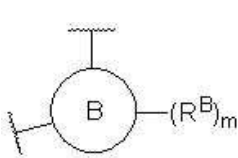
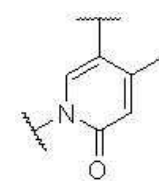
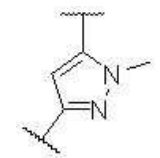
제26항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 가 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 44

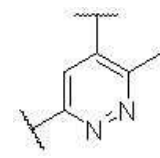
제26항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

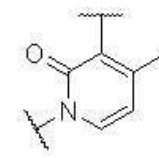
청구항 45

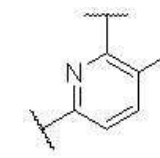
제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

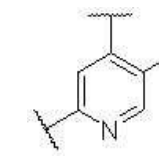

이

,


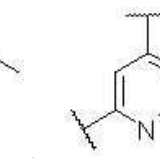
,

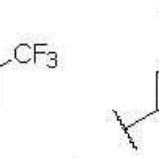




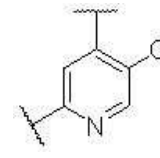


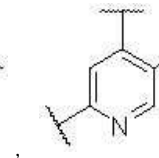


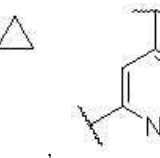


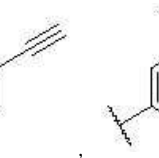


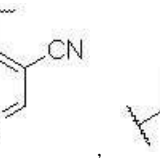
,

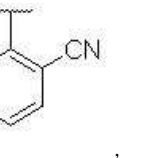




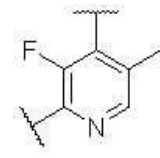


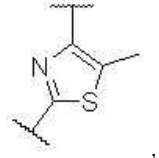


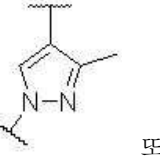


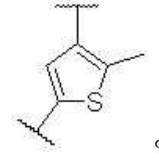


,

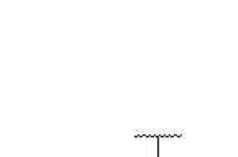






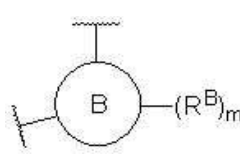


또는


인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 46

제26항 내지 제39항 또는 제45항 중 어느 한 항에 있어서,


이


인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 47

제26항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 48

제26항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 피리미디닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 49

제26항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^C가 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 50

제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^C가 독립적으로 C₁-C₆히드록시알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 51

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 52

표 1 또는 본 명세서에 제시된 화합물에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

청구항 53

치료적 유효량의 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체와, 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 54

병태를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 상기 병태의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 병태는 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 및 심혈관 또는 뇌혈관 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 방법.

청구항 55

p38 MAP 키나아제 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 p38 MAP 키나아제 매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56

MK2 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 MK2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 3월 31일자 출원된 미국 임시 출원 제63/168,407호와 2022년 3월 9일자 출원된 미국 임시 출원 제63/318,118호를 우선권 주장하며, 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0003] 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MAPK: mitogen-activated protein kinase)는 환경에 대해 조정된 세포 반응을 생성하기 위해 인산화 캐스케이드를 사용하여 외부 자극을 증폭하고 전파하는 보존된 효소 패밀리아이다. MAPK는 유전자 발현, 유사분열, 분화 및 세포 생존/세포자멸사와 같은 세포 활성을 조절하는 프롤린 지시 세린/트레오닌 특이적 단백질 키나아제이다. 현재까지, 다음과 같은 4가지 별개의 부류의 포유류 MAPK가 확인되었다: 세포 외 신호전달 키나아제(ERK1 및 ERK2), c-jun N-말단 키나아제-1(JNK1-3), p38 MAPK(p38 α , p38 β , p38 γ 및 p38 δ) 및 ERK5. MAPK는 조정된 이중 특이성 MAPKK에 의한 TXY 활성화 모티프(여기서, X는, ERK, JNK 및 p38 MAPK에서, 각각, Glu, Pro 및 Gly임) 내 Thr 잔기와 Tyr 잔기의 이중 인산화에 의해 활성화된다. MAPK는 서로 60% 내지 70% 동일하지만, 활성화 루프 서열과 크기가 상이하다. 활성화 루프는 효소 활성 부위에 인접해 있으며, 인산화를 통해 효소는 활성 부위 잔기를 기질 결합 및 촉매작용을 위한 최적의 배향으로 재배치할 수 있다. MAPK의 다운스트림 기질에는 미토겐 활성화 단백질 키나아제 활성화 단백질(MAPKAP: mitogen-activated protein-kinase activated protein) 키나아제와 전사인자가 포함되며, 이들의 인산화는 전사, 핵 유출, 및 mRNA 안정성 및 번역을 포함하는 몇몇 지점에서, 직접 또는 간접적으로, 유전자 발현을 조절한다. MAPK 활성화의 세포 결과에는, 염증, 세포자멸사, 분화 및 증식이 포함된다.

[0004] 별개의 유전자는 인간에서 p38 α , p38 β , p38 γ 및 p38 δ 의 4가지 p38 MAPK를 인코딩한다. 4가지 이소형 사이에서 유의한 아미노산 서열 상동성이 관찰되며, 여기서 전체 서열 동일성은 60% 내지 75%이고, 키나아제 도메인 내 동일성은 >90%이다. 조직 선택적 발현이 관찰되며, 여기서 p38 γ 는 주로 골격근에서 발견되고, p38 δ 는 고환, 췌장 및 소장에서 발견된다. 대조적으로, p38 α 와 p38 β 는 편재적으로 발현된다.

[0005] p38 MAPK는 면역 및 염증 반응에 관여하는 주요 이소형이다. 이와 같이, 이의 기능은 대식세포, 단핵구, 활막 세포 및 내피세포와 같은 세포에서 TNF α , IL-1, IL-6 및 IL-8을 포함하는 다수의 전염증성 사이토카인의 생산 및 활성화에 중요하다. p38 MAPK는 또한 염증 부위에서, 각각, 에이코사노이드 및 산화질소의 주요 공급원인, COX2 및 iNOS와 같은 핵심 염증성 효소를 유도하는 역할을 한다. 또한, p38 MAPK 경로는 MMP2, MMP9 및 MMP13을 포함하는 매트릭스 메탈로프로테이나아제(MMP: matrix metalloproteinase)의 발현을 조절한다.

[0006] 선택적이고 강력한 저해제의 사용은, 전사인자, MAPKAP 키나아제 및 다른 효소를 포함하는 p38 MAPK 기질의 몇 가지 패밀리의 발견을 가능하게 하였다. p38 MAPK는 근세포 특이적 인핸서 결합인자 2C(MEF2C), CHOP, 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(PPAR) α , PPAR γ 공동활성화제 1 및 p53과 같은 몇 가지 전사인자를 직접 인산화시킬 수 있다. 이러한 전사인자는 세포자멸사, 글루코코르티코스테로이드 합성, 및 지방산 산화에 관여하는 효소의 합성과 같은 세포 기능에 관여한다. p38 MAPK는 또한 시클린 의존성 단백질 키나아제 활성화와 세포 주기 조절의 활성화에 관여하는 세포질 포스포리파아제 A2 및 Cdc25 포스포타아제와 같은 효소 기질의 직접 또는 간접 인산화에 관여한다. 따라서, 염증 반응에서의 역할에 더하여, p38 MAPK는 정상 및 비정상 세포 성장 및 생존뿐 아니라, 세포 기능 및 항상성과 관련된 다른 기능을 가지고 있다. MAPKAP 키나아제(MK2, MK-3 및 PRAK)는 p38 MAPK에 의해 선택적으로 인산화되지만, MSK1/2, MNK1/2 및 RSKb의 인산화는 p38 MAPK와 ERK 둘 모두에 의해 촉진된다.

[0007] MK-2, MK-3 및 PRAK는, p38 MAPK에 의해 인산화되고 활성화되면, 유사한 기질 특이성을 공유한다. 이러한 키나아제들은 모두 작은 열충격 단백질 Hsp27을 인산화시킬 수 있다. 연구에 따르면, PRAK 및 MK3 결핍 마우스는 내독소 쇼크(endotoxic shock)에 대한 저항성이나 지질다당류(LPS) 유도 사이토카인 생산의 감소를 나타내지 않았다. 대조적으로, MK-2 결핍 마우스는 내독소 쇼크에 대한 저항성 및 손상된 염증 반응뿐 아니라, TNF α , IFN γ 및 IL-6과 같은 사이토카인의 유의하게 감소된 생산을 나타냈다. 따라서, p38/MK2 축은 전염증성 반응을 매개하는 데 중요하다.

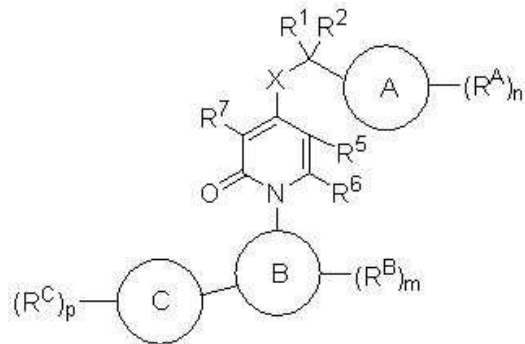
[0008] p38:MK2 복합체는 Kd가 6 nM로 매우 안정하다. MK2에 대한 p38의 결합 친화성은 몇 개의 양으로 하전된 아미노산 잔기를 함유하는 MK2의 C-말단 도메인에 의해 유도된다. p38:MK2 복합체의 결정학적 연구는, MK2의 C-말단 영역이 p38 α 주변을 둘러싸고, 음으로 하전된 ED 결합 부위에 결합한다는 것을 입증하였다. MK2에 대한 p38의 긴밀한 결합은, 특히 p38:MK2 상호작용에 의존하는 저해제에 대한 추가 결합 포켓을 제공하는 형태 변화를 일으킬 수 있다. 종합하면, 이러한 두 가지 연구는, 선택적 p38/MK2 축 차단이 소분자 저해제를 이용하여 달성될 수 있음을 시사한다. 전형적인 p38 MAPK 저해제와 비교하여, 이러한 p38/MK2 저해제는 효능을 유지하거나 증강

시키고, 질환의 동물 모델 또는 인간 임상 설정에서 개선된 안전성 특징을 나타내야 한다.

[0009] 염증성 사이토카인(TNF α , IL-1 β , IL-6)과 염증에 관여하는 효소(COX-2, iNOS 및 MMP)의 조절에서 p38/MK2 역할은 이를 매력적인 약물 표적으로 만든다. 몇 가지 전형적인 p38 MAPK 저해제는 임상 시험에서 시험이 진행되었다. 이러한 후보 중 일부는 안전성 또는 다른 이유로 실패했지만, 몇 가지는 류마티스 관절염, 통증, 크론병(Crohn's disease), 급성 관상동맥 증후군, 다발성 골수종 및 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 질환에서 임상 데이터가 보고되어 있다. 이러한 질환에 더하여, 몇몇 IL-1 β 매개 질환은 이러한 사이토카인의 생합성 및 활성화에서 p38 MAPK 경로에 대한 핵심 역할에 기반하여 p38 저해제에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 질환에는, 크리오피린 관련 주기적 장애(CAPS: cryopyrin associated periodic disorder), 만성 통풍, 당뇨병, 스틸병(Still's disease), 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever)의 계열이 포함된다.

발명의 내용

[0010] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



[0011]

[0012] 화학식 (II)

[0013] [식 중,

[0014] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0015] 각각의 R^A는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa}로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0016] 동일한 원자 상의 2개의 R^A는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0017] 각각의 R^{Aa}는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0018] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa}는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0019] n은 0 내지 4이고;

- [0020] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0021] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0022] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0023] X 는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;
- [0024] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0025] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0026] R^4 는 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0027] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0028] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0029] R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0030] 고리 B는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0031] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0032] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0033] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$,

$-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0034] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0035] m은 0 내지 4이고;

[0036] 고리 C는 5원 헤테로아릴이고;

[0037] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^a$, $-\text{SiR}^c\text{R}^d\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{시클로알킬}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{헤테로시클로알킬}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{아릴}$ 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{헤테로아릴}$ 이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;

[0038] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0039] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

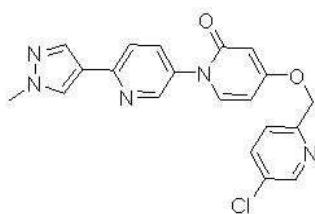
[0040] p는 0 내지 4이고;

[0041] 각각의 R^a 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0042] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

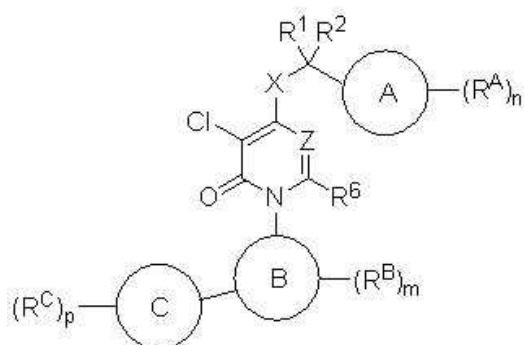
[0043] R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴) 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0044] R^c 와 R^d 는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



[0045] 단, 화합물은 이 아님].

[0046] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



[0047]

[0048] 화학식 (I)

[0049] [식 중,

[0050] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0051] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0052] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0053] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$,

$-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0054] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0055] n 은 0 내지 4이고;

[0056] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0057] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

[0058] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0059] X 는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;

[0060] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0061] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0062] R^4 는 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0063] Z 는 N 또는 CR^5 이고;

[0064] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0065] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0066] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0067] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬,

헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0068] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0069] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0070] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0071] m 은 0 내지 4이고;

[0072] 고리 C 는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0073] 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0074] 동일한 원자 상의 2개의 R^C 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0075] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0076] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0077] p 는 0 내지 4이고;

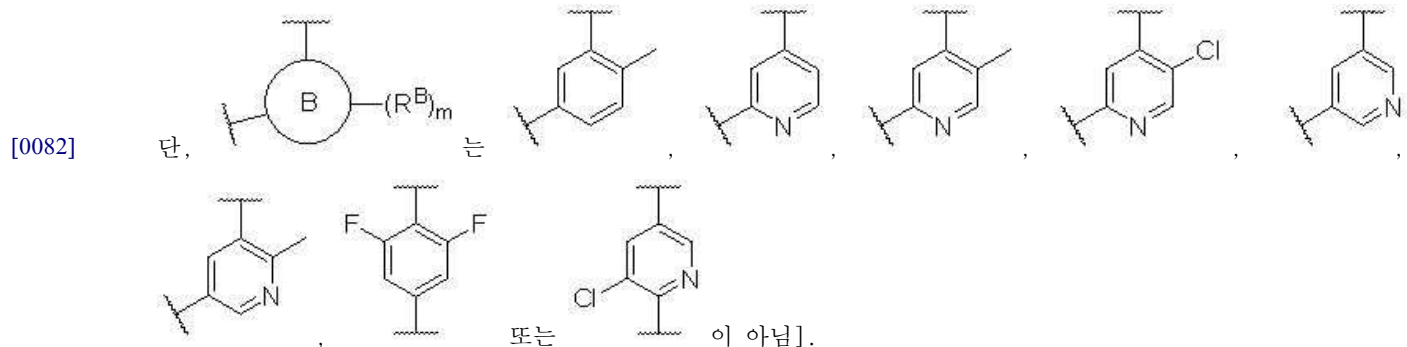
[0078] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0079] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬,

C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0080] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0081] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



[0083] 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체와, 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에 개시된다.

[0084] 병태를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 상기 병태의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 병태는 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 및 심혈관 또는 뇌혈관 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 방법이 또한 본원에 개시된다.

[0085] p38 MAP 키나아제 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 p38 MAP 키나아제 매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 본원에 개시된다.

[0086] MK2 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 MK2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 본원에 개시된다.

[0087] 참조로서의 포함

[0088] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 인용된 것으로 나타난 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 인용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089]

정의

[0090]

하기 설명에서, 다양한 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정한 구체적 세부사항이 제시된다. 하지만, 당업자는, 본 발명이 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 예에서, 구현예의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 회피하기 위해, 널리 알려진 구조는 상세하게 제시되거나 설명되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함한다", 및 "포함한" 및 "포함하는" 등과 같은 이의 변형은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"이라는 의미로 해석되어야 한다. 나아가, 본원에 제공된 제목은 단지 편의를 위해 제공된 것으로, 청구된 발명의 범위 또는 의미를 해석하고자 하는 것이 아니다.

[0091]

본 명세서 전반에 걸쳐 "일부 구현예" 또는 "일 구현예"에 대한 언급은, 구현예와 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "하나의 구현예에서" 또는 "일 구현예에서"라는 구절의 등장 이 반드시 모두 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 나아가, 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태의 표현은, 문맥상 명백하게 달리 지시되지 않는 한, 복수의 언급대상을 포함한다. 또한, "또는"이라는 용어는 일반적으로, 문맥상 명백하게 달리 지시되지 않는 한, "및/또는"을 포함하는 의미로 이용된다는 점에 유의해야 한다.

[0092]

본원에 사용된 하기 용어는, 달리 지시되지 않는 한, 하기 의미를 갖는다:

[0093]

"옥소"는 =O를 나타낸다.

[0094]

"카르복실"은 -COOH를 나타낸다.

[0095]

"알킬"은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 1가 라디칼을 나타낸다. 이의 예에는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 헵틸, 옥틸 등과 같은 더 긴 사슬의 알킬기가 포함된다. 본원에 제시되는 경우, "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆알킬"과 같은 수치 범위는, 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알킬"이라는 용어의 존재도 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁₋₁₀알킬이다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁₋₆알킬이다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁₋₅알킬이다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁₋₄알킬이다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁₋₃알킬이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 알킬기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0096]

"알케닐"은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합과, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 1가 라디칼을 나타낸다. 상기 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 형태일 수 있으며, 두 가지 이성질체를 모두 포함하는 것으로 이해해야 한다. 이의 예에는, 비제한적으로, 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐[-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등이 포함된다. 본원에 제시되는 경우, "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆알케닐"과 같은 수치 범위는, 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알케닐"이라는 용어의 존재도 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 알케닐기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로

선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0097] "알킬닐"은, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합과, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 1가 라디칼을 나타낸다. 이의 예에는, 비제한적으로, 에틸닐, 2-프로피닐, 2-부틸닐, 1,3-부타다이닐 등이 포함된다. 본원에 제시되는 경우, "C₂-C₆ 알킬닐" 또는 "C₂₋₆알킬닐"과 같은 수치 범위는, 알킬닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알킬닐"이라는 용어의 존재도 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 알킬닐기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬닐은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬닐은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0098] "알킬렌"은 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 나타낸다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 알킬렌기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0099] "알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 나타내며, 여기서 R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 알콕시기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0100] "아릴"은 6개 내지 30개의 탄소 원자와 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템에서 유도된 라디칼을 나타낸다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있으며, 융합된(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 아릴(페닐)이다. 아릴 라디칼에는, 비제한적으로, 안트릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴(pleiadene), 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리 시스템에서 유도된 아릴 라디칼이 포함된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0101] "시클로알킬"은 부분 또는 완전 포화, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 나타내며, 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 시클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 완전 포화된 것이다. 대표적인 시클로알킬에는, 비제한적으로, 3개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₁₅ 시클로알킬 또는 C₃-C₁₅ 시클로알케닐), 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알케닐), 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알케닐), 3개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알케닐), 3개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₅ 시클로알

킬 또는 C_3-C_5 시클로알케닐), 또는 3개 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C_3-C_4 시클로알킬 또는 C_3-C_4 시클로알케닐)이 포함된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3원 내지 10원 시클로알킬 또는 3원 내지 10원 시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3원 내지 6원 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 5원 또는 6원 시클로알킬 또는 5원 또는 6원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬에는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 포함된다. 폴리시클릭 시클로알킬에는, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 바이시클로[3.3.0]옥탄, 바이시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이시클로[2.1.1]헥산, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[3.2.2]노난, 바이시클로[3.3.2]데칸 및 7,7-디메틸-바이시클로[2.2.1]헵타닐이 포함된다. 부분 포화 시클로알킬에는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐이 포함된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0102] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0103] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 나타낸다.

[0104] "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록실로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 히드록실로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1개, 2개 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬에는, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 또는 히드록시펜틸이 포함된다. 일부 구현예에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0105] "아미노알킬"은 하나 이상의 아민으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 아민으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1개, 2개 또는 3개의 아민으로 치환된다. 아미노알킬에는, 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 또는 아미노펜틸이 포함된다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 아미노메틸이다.

[0106] "듀테로알킬"은 하나 이상의 중수소로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1개, 2개 또는 3개의 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 중수소로 치환된다. 듀테로알킬에는, 예를 들어 CD₃, CH₂D, CHD₂, CH₂CD₃, CD₂CD₃, CHDCH₃, CH₂CH₂D 또는 CH₂CHD₂가 포함된다. 일부 구현예에서, 듀테로알킬은 CD₃이다.

[0107] "헤테로알킬"은, 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합에서 선택되는 것인 알킬기를 나타낸다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 하나의 양태에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이며, 여기서 헤테로알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자와, 하나 이상의 탄소 이외의 원자, 예를 들어, 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합으로 구성되고, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃ 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0108] "헤테로시클로알킬"은 2개 내지 23개의 탄소 원자와, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 24원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 나타낸다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 완전 포화된 것이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소, 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 1개 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 1개 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬 하나의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 하나의 질소와 하나의 산소를 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있으며, 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되는 경우, 헤테로시클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬에는, 비제한적으로, 2개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_{15} 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_{15} 헤테로시클로알케닐), 2개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_{10} 헤테로시클로알케닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_8 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_8 헤테로시클로알케닐), 2개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_7 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알케닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_6 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알케닐), 2개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_5 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알케닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_4 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_4 헤테로시클로알케닐)이 포함된다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예에는, 비제한적으로, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일이 포함된다. 헤테로시클로알킬이라는 용어는 또한, 비제한적으로, 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리에 2개 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내 탄소 원자의 수를 언급할 때, 헤테로시클로알킬 내 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자(헤테로원자 포함)(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)의 총 수와 동일하지 않음을 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 5원 또는 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 8원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 7원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 6원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 4원 내지 6원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 5원 또는 6원 헤테로시클로알케닐이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 제시되는 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0109] "헤테로아릴"은 1개 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리 시스템 라디칼을 나타낸다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1개 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1개 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1개 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 하나의 질소와 하나의 산소를 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 헤테로아릴은 하기 제시되는 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

테로아릴은 1개 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 하나의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있으며, 융합된(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴이다. 이의 예에는, 비제한적으로, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토포라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노일, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜(즉, 티에닐)이 포함된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 지시되지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐으로 선택적으로 치환된다.

[0110] "선택적인" 또는 "선택적으로"라는 용어는, 후속하여 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있으며, 해당 설명이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 나아가, 선택적으로 치환된 기는 미치환된(예를 들어, -CH₂CH₃), 완전히 치환된(예를 들어, -CF₂CF₃), 단일 치환된(예를 들어, -CH₂CH₂F), 또는 완전히 치환된 것과 단일 치환된 것 사이의 임의의 수준으로 치환된(예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등) 것일 수 있다. 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 당업자는, 이러한 기가 입체적으로 실현 가능하지 않고/않거나 합성적으로 실현 가능하지 않은 임의의 치환 또는 치환 패턴(예를 들어, 치환된 알킬은 선택적으로 치환된 시클로알킬기를 포함하고, 이러한 선택적으로 치환된 시클로알킬기는 차례로 선택적으로 치환된 알킬기를 포함하며, 이러한 방식으로 잠재적으로 무한대로 치환기를 포함하는 것으로 정의되는 것)을 도입하고자 하는 의도가 아니라는 것을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 최대 분자량이 약 1,000 달톤, 및 보다 전형적으로 약 500 달톤 이하인 것으로 이해되어야 한다.

[0111] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 단일 용량 또는 일련의 용량의 일부로서의, 포유류 대상에게 투여되는 화합물의 양을 나타낸다.

[0112] 개체(예를 들어, 인간과 같은 포유동물) 또는 세포의 "치료(처리)"는, 개체 또는 세포의 자연적인 과정을 변경하고자 하는 시도에 사용되는 임의의 유형의 개입이다. 일부 구현예에서, 치료(처리)는 병리학적 사건의 개시 또는 병인체와의 접촉 후 약제학적 조성물의 투여를 포함하며, 병태의 안정화(예를 들어, 병태가 악화되지 않음) 또는 병태의 완화를 포함한다.

[0113] "시너지" 또는 "시너지 효과를 낸다"는, 동일한 용량에서 각각의 구성요소 단독 효과를 합산한 것 보다 큰 조합의 효과를 나타낸다.

[0114] 본원에 사용된 "MK2와 관련된 질환 또는 장애", 또는 대안적으로 "MK2 매개 질환 또는 장애"는, MK2 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 알려져 있거나 의심되는 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다.

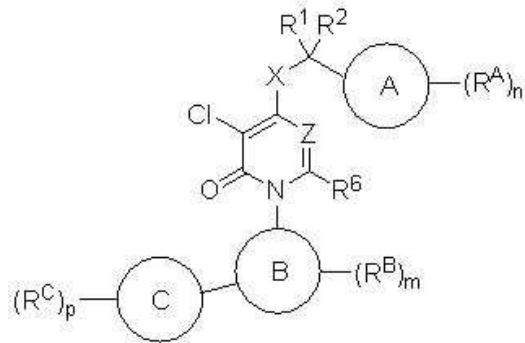
[0115] 본원에 사용된 "p38 MAP 키나아제와 관련된 질환 또는 장애", 또는 대안적으로 "p38 MAP 키나아제 매개 질환 또는 장애"는, p38 MAP 키나아제 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 알려져 있거나 의심되는 임의의 질환 또는 장애를 의미한다.

환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다.

[0116] **화합물**

[0117] 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 또는 심혈관 또는 뇌혈관 장애의 치료에 유용한 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다.

[0118] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



[0119]

[0120] 화학식 (I)

[0121] [식 중,

[0122] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0123] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0124] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0125] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0126] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0127] n은 0 내지 4이고;

[0128] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

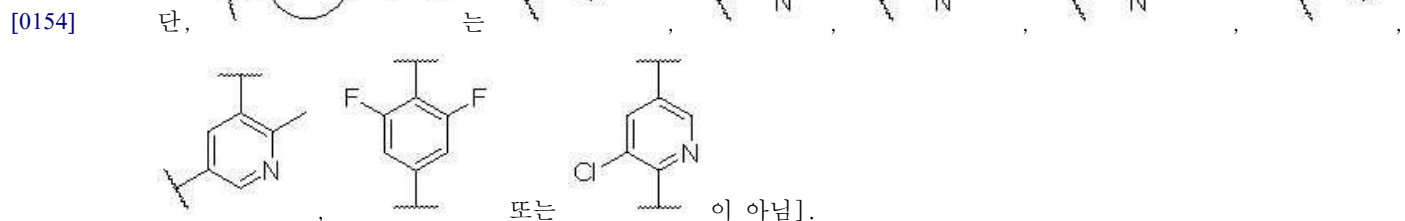
[0129] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

- [0130] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0131] X 는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0132] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0133] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0134] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0135] Z 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0136] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0137] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0138] 고리 B 는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0139] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0140] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0141] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0142] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0143] m 은 0 내지 4이고;

- [0144] 고리 C는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0145] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0146] 동일한 원자 상의 2개의 R^c 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0147] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0148] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0149] p는 0 내지 4이고;
- [0150] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0151] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0152] R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-

C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

- [0153] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



- [0155] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

- [0156] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠이다.

- [0157] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.

- [0158] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 수소 또는 중수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 수소이다.

- [0159] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -O-이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 N이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 CR⁵이다.

- [0160] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

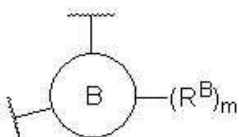
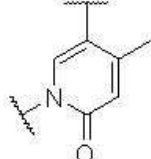
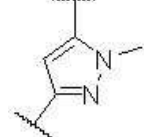
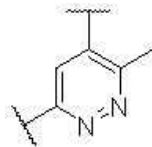
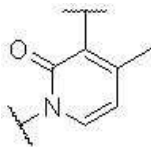
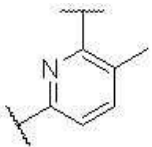
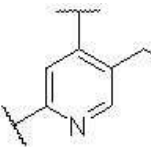
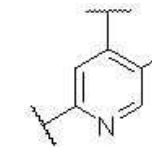
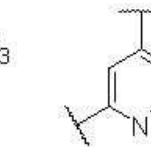
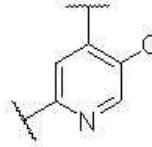
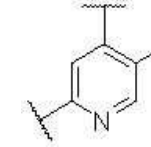
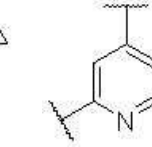
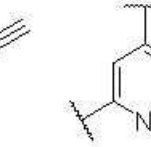
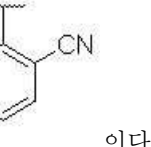
- [0161] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

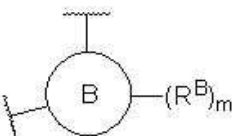
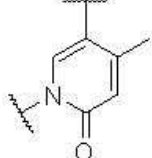
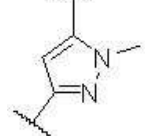
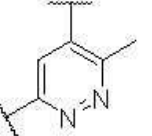
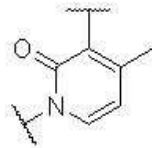
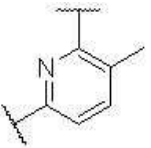
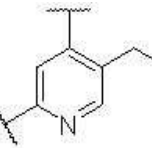
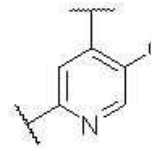
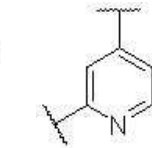
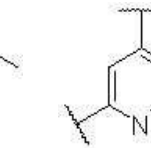
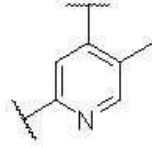
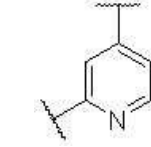
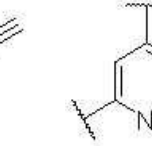
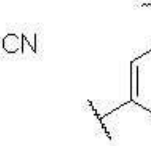
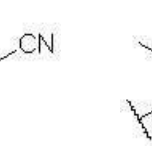
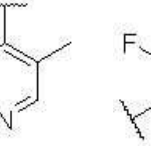
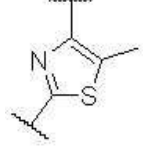
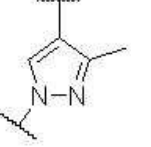
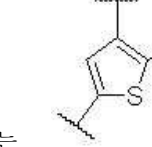
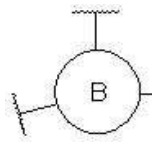
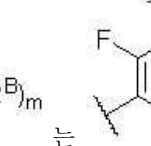
- [0162] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 페닐이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 5원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)

의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디닐이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리딘이다.

[0163] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 중수소, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_2-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0164] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2 내지 4이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.

[0165] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 는 , , , , , , , , , , , , , 또는 이다. 화학식

(I)의 화합물의 일부 구현예에서, 는 , , , , , , , , , , , , , , , , , 또는 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 는 이다.

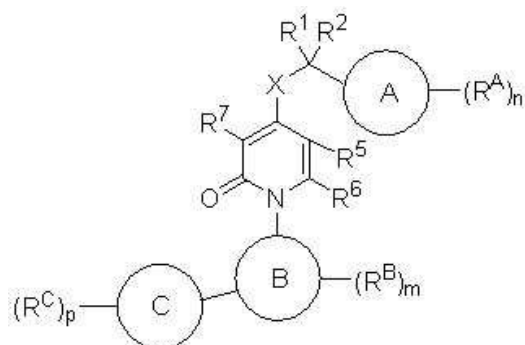
[0166] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 피리미디닐이다.

[0167] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸 또는 트리아졸릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아졸릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 피라졸릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 이미다졸릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아디아졸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 트리아졸릴이다.

[0168] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 C₁-C₆히드록시알킬이다.

[0169] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, p 2이다.

[0170] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0171]

[0172] 화학식 (II)

[0173] [식 중,

[0174] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0175] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0176] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0177] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

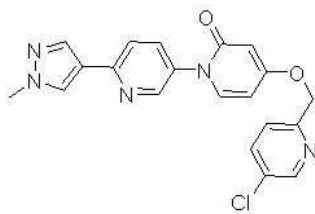
- [0178] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0179] n은 0 내지 4이고;
- [0180] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0181] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0182] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0183] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0184] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0185] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0186] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0187] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0188] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0189] R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0190] 고리 B는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0191] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

- [0192] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0193] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0194] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0195] m 은 0 내지 4이고;
- [0196] 고리 C 는 5원 헤테로아릴이고;
- [0197] 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0198] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0199] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0200] p 는 0 내지 4이고;
- [0201] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0202] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$,

$-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0203] R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0204] R^c 와 R^d 는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



[0205] 단, 화합물은 이 아님].

[0206] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

[0207] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠이다.

[0208] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.

[0209] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 수소이다.

[0210] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 $-O-$ 이다.

[0211] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0212] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알

킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

[0213] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁷은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁷은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

[0214] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디닐이다.

[0215] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 C₁-C₆알킬이다.

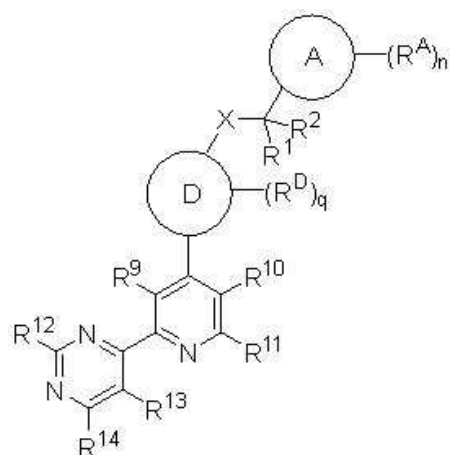
[0216] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2 내지 4이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.

[0217] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸 또는 트리아졸릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아졸릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 피라졸릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 이미다졸릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 티아디아졸이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 트리아졸릴이다.

[0218] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C는 독립적으로 C₁-C₆히드록시알킬이다.

[0219] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 내지 3이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 2이다.

[0220] 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0221]

[0222] 화학식 (III)

- [0223] [식 중,
- [0224] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;
- [0225] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0226] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0227] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0228] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0229] n은 0 내지 4이고;
- [0230] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0231] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0232] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0233] X는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;
- [0234] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0235] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0236] R^4 는 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0237] 고리 D는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0238] 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Da} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0239] 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0240] 각각의 R^{Da} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0241] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Da} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0242] q 는 0 내지 6이고;
- [0243] R^9 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0244] R^{10} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0245] R^{11} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0246] R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{12a} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0247] 각각의 R^{12a} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로

알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0248] 동일한 원자 상의 2개의 R^{12a} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0249] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

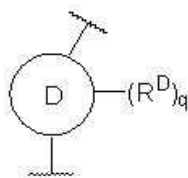
[0250] R^{14} 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0251] 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0252] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0253] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0254] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



[0255] 단, 는 , , 또는 이 아님].

[0256] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

[0257] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠이다.

[0258] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1 또는 2이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1 내지 3이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 2이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1이다.

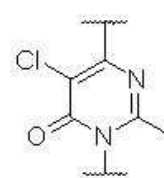
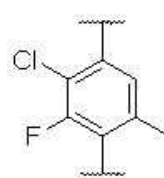
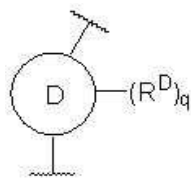
[0259] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 수소이다.

[0260] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, X 는 $-O-$ 이다.

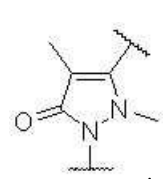
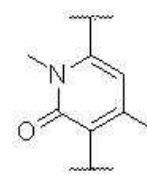
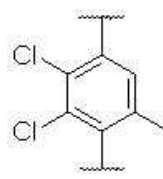
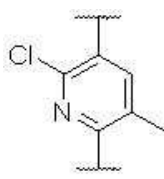
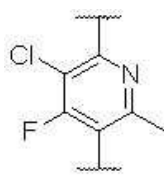
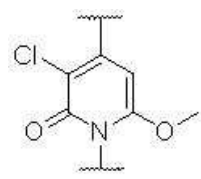
[0261] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 페닐이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 피리디닐이다.

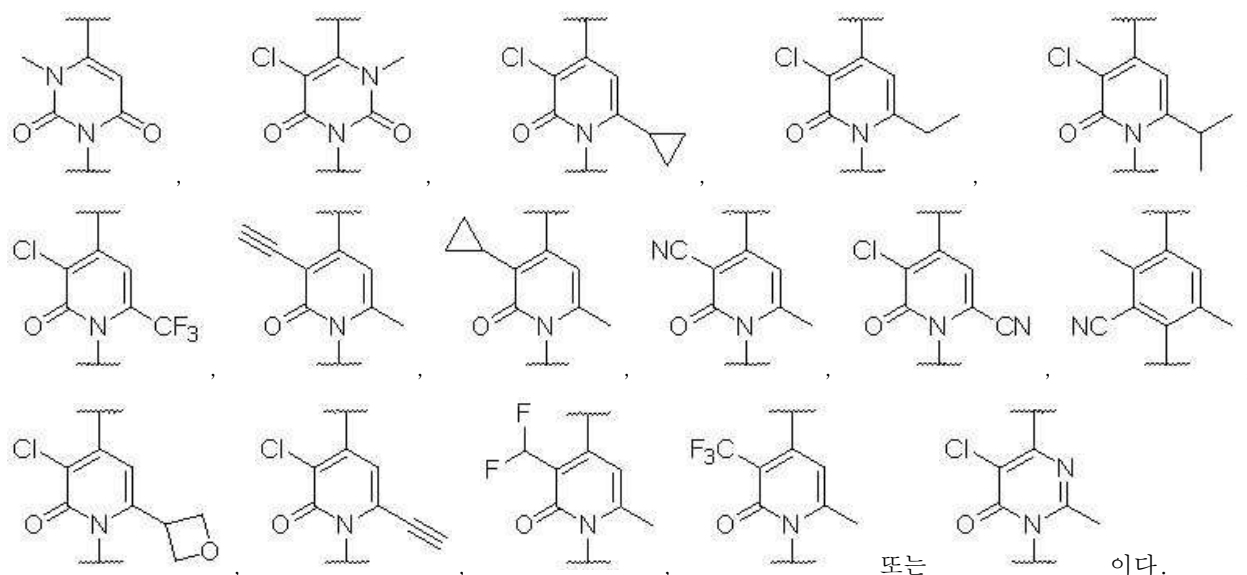
[0262] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나, 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나, 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성한다.

[0263] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 1 내지 4이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 1 내지 3이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 2 내지 4이다.



[0264] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서,





또는 이다.

[0265] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^9 는 수소, 중수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다.

[0266] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, 중수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다.

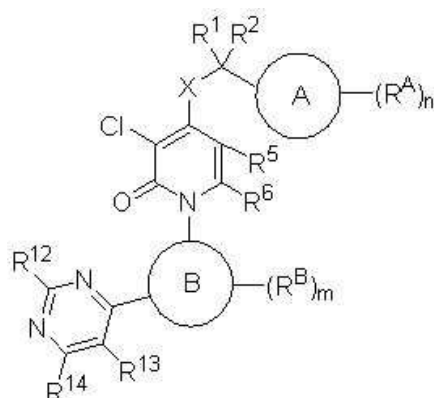
[0267] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, 중수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다.

[0268] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 는 C_1 - C_6 히드록시알킬이다.

[0269] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0270] 화학식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0271] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0272]

[0273] 화학식 (IV)

[0274] [식 중,

[0275] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0276] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$,

-SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0277] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0278] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0279] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0280] n은 0 내지 4이고;

[0281] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0282] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

[0283] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0284] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O- 또는 -S-이고;

[0285] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0286] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0287] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0288] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0289] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시

클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0290] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0291] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0292] 동일한 원자 상의 2개의 R^b 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0293] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0294] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0295] m은 0 내지 4이고;

[0296] R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 (a), (b) 또는 (c)로 정의되고:

[0297] (a)

[0298] R^{12} 는 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 히드록시헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{12a} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;

[0299] 각각의 R^{12a} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0300] 동일한 원자 상의 2개의 R^{12a} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0301] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시

클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

- [0302] R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬임;
- [0303] 또는
- [0304] (b)
- [0305] R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0306] R^{13} 은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0307] R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬임;
- [0308] 또는
- [0309] (c)
- [0310] R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0311] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0312] R^{14} 는 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬임;
- [0313] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0314] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐,

알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0315] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0316] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성함].

[0317] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

[0318] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠이다.

[0319] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.

[0320] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 수소이다.

[0321] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -O-이다.

[0322] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

[0323] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.

[0324] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디닐이다.

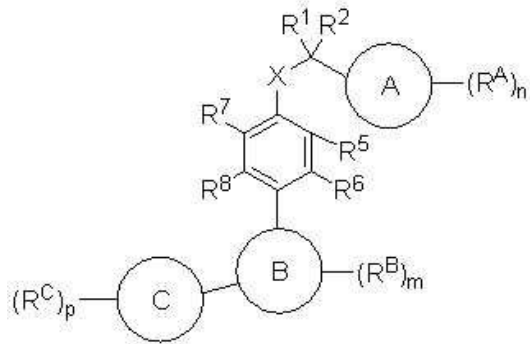
- [0325] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0326] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 1 또는 2이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 1 내지 4이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 2 내지 4이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 1이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 2이다.
- [0327] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0328] R^{12} 는 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 히드록시헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬이며, 여기서 알킬, 알킬닐, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R^{12a} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0329] 각각의 R^{12a} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이거나, 동일한 원자 상의 2개의 R^{12a} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0330] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0331] R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0332] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0333] R^{12} 는 $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 히드록시헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬이며, 여기서 알킬, 알킬닐, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R^{12a} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0334] 각각의 R^{12a} 는 독립적으로 $-OH$, $-NR^cR^d$ 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0335] R^{13} 은 수소이고;
- [0336] R^{14} 는 수소이다.
- [0337] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0338] R^{12} 는 C_1-C_6 히드록시알킬이고;
- [0339] R^{13} 은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0340] R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0341] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서,

[0342] R^{12} 는 C_1 - C_6 히드록시알킬이고;

[0343] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0344] R^{14} 는 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.

[0345] 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0346]

[0347] 화학식 (V)

[0348] [식 중,

[0349] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0350] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^A 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0351] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0352] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0353] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0354] n은 0 내지 4이고;

[0355] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

- [0356] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0357] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0358] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O- 또는 -S-이고;
- [0359] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0360] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0361] R^4 는 수소, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0362] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0363] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0364] R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0365] R^8 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0366] 고리 B는 피리딘, 피리미딘, 피라지논 또는 피리다지논이고;
- [0367] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0368] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0369] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH,

$-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0370] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0371] m은 0 내지 4이고;

[0372] 고리 C는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0373] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^a$, $-\text{SiR}^c\text{R}^d\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{시클로알킬}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{헤테로시클로알킬}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{아릴}$ 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{헤테로아릴}$ 이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0374] 동일한 원자 상의 2개의 R^c 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0375] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0376] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0377] p는 0 내지 4이고;

[0378] 각각의 R^a 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0379] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$

C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

- [0380] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,
- [0381] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성함].
- [0382] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다.
- [0383] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다.
- [0384] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.
- [0385] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠이다.
- [0386] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.
- [0387] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹과 R²는 수소이다.
- [0388] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -O-이다.
- [0389] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.
- [0390] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C₁-C₆알킬이다.
- [0391] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R⁷은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알키닐 또는 시클로

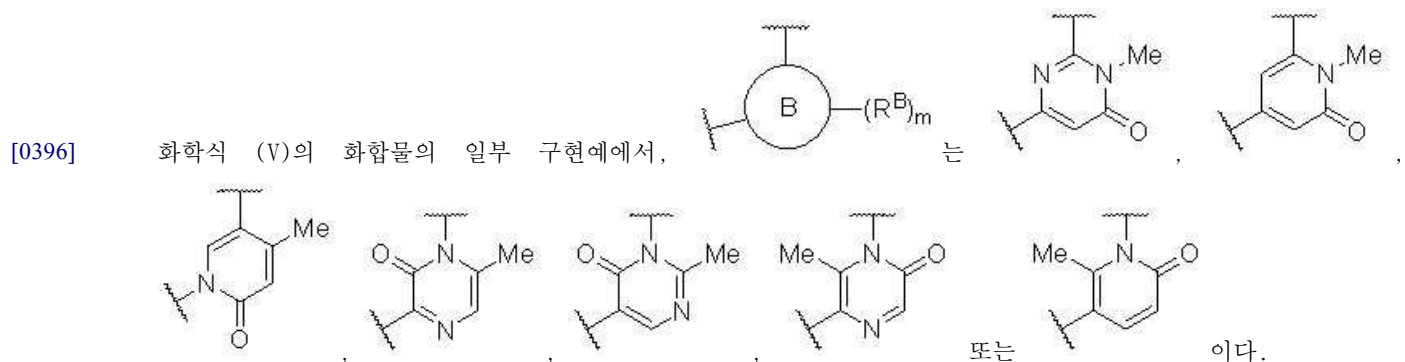
알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0392] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, R^8 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 은 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0393] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디논이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리미디논이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피라지논이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리다지논이다.

[0394] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0395] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2 내지 4이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.

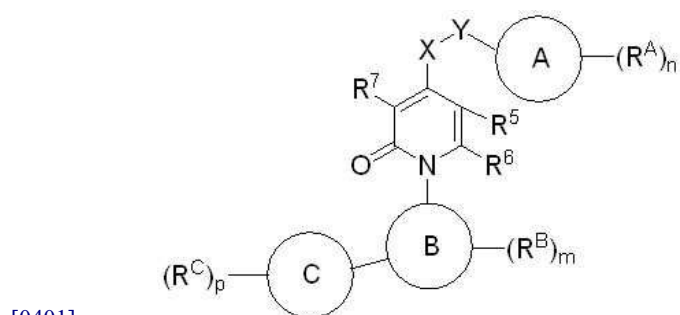


[0397] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 피리미디닐이다.

[0398] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 C_1-C_6 히드록시알킬이다.

[0399] 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 내지 3이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (V)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 2이다.

[0400] 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



- [0402] 화학식 (VI)
- [0403] [식 중,
- [0404] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;
- [0405] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0406] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0407] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0408] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0409] n은 0 내지 4이고;
- [0410] X와 Y는 하기와 같이 (a) 또는 (b)로 정의되고:
- [0411] (a)
- [0412] X는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;
- [0413] Y는 $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ 이고;
- [0414] R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0415] R^2 는 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0416] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0417] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0418] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$,

$-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0419] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0420] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬임;

[0421] 또는

[0422] (b)

[0423] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0424] Y는 $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0425] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0426] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

[0427] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0428] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0429] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0430] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬임;

[0431] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0432] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0433] R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0434] 고리 B는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0435] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0436] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0437] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0438] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0439] m 은 0 내지 4이고;

[0440] 고리 C 는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0441] 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ca} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0442] 동일한 원자 상의 2개의 R^C 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0443] 각각의 R^{Ca} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0444] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ca} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0445] p 는 0 내지 4이고;

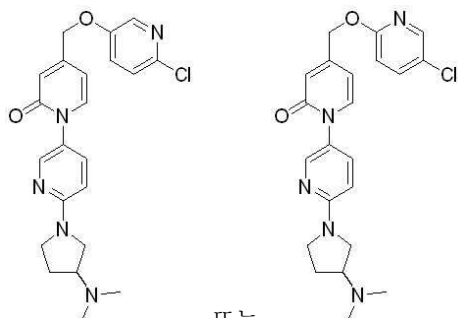
[0446] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로

겐, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0447] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로겐, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0448] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로겐, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0449] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로겐, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하며;



[0450] 단, 화합물은 또는 이 아님].

[0451] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

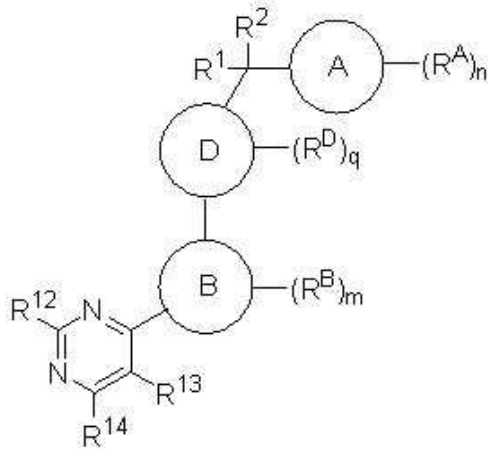
[0452] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 중수소, 할로겐, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로겐이다.

[0453] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.

- [0454] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0455] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0456] Y는 $-CR^1R^2-$ 이고;
- [0457] R^1 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0458] R^2 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0459] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0460] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0461] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0462] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0463] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0464] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0465] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0466] Y는 $-CR^1R^2-$ 이고;
- [0467] R^1 은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이고;
- [0468] R^2 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나,
- [0469] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0470] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이고;
- [0471] R^4 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0472] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0473] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$ 또는 $-S-$ 이고;

- [0474] Y는 $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0475] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0476] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0477] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0478] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,
- [0479] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0480] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0481] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0482] X는 $-C(R^3)_2-$ 이고;
- [0483] Y는 $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0484] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이거나,
- [0485] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0486] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0487] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이거나,
- [0488] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0489] R^4 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0490] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서,
- [0491] X는 $-NR^4-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0492] Y는 $-CR^1R^2-$ 이고;
- [0493] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이거나,
- [0494] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,
- [0495] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

- [0496] R^4 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0497] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0498] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0499] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0500] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디닐이다.
- [0501] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0502] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2 내지 4이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.
- [0503] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 피리미디닐이다.
- [0504] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^C 는 독립적으로 C_1-C_6 히드록시알킬이다.
- [0505] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 내지 3이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (VI)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 2이다.
- [0506] 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0507]

[0508]

화학식 (VII)

[0509]

[식 중,

[0510]

고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0511]

각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0512]

동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0513]

각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0514]

동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0515]

n 은 0 내지 4이고;

[0516]

R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0517]

R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

[0518]

또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

- [0519] 고리 B는 피리디닐이고;
- [0520] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0521] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0522] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0523] m은 0 내지 3이고;
- [0524] 고리 D는 바이시클릭 고리이고;
- [0525] 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Da} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0526] 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0527] 각각의 R^{Da} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0528] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Da} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0529] q는 0 내지 6이고;
- [0530] R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,

(C₁-C₆알킬)시클로알킬, (C₁-C₆알킬)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆알킬)아릴 또는 (C₁-C₆알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{12a}로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;

[0531] 각각의 R^{12a}는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0532] 동일한 원자 상의 2개의 R^{12a}는 함께 취하여 옥소를 형성하고;

[0533] R¹³은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0534] R¹⁴은 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

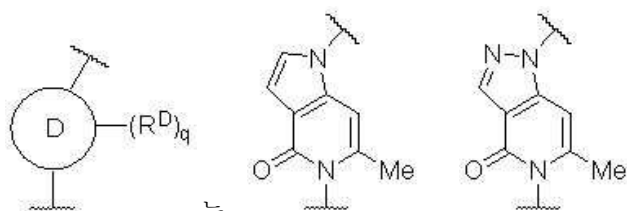
[0535] 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

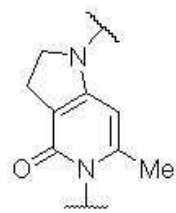
[0536] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0537] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

- [0538] R^c 와 R^d 는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성함].
- [0539] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.
- [0540] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠이다.
- [0541] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1 또는 2이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1 내지 3이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 2이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, n 은 1이다.
- [0542] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 수소이다.
- [0543] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 O, S, N, P 또는 B로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 6원 내지 12원 바이시클릭 고리이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 O, S 또는 N으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 6원 내지 12원 바이시클릭 고리이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 O와 N으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 6원 내지 12원 바이시클릭 고리이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 O와 N으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 6원 내지 12원 바이시클릭 고리이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 O와 N으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 12원 바이시클릭 고리이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 D는 1개 내지 3개의 N인 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 바이시클릭 고리이다.
- [0544] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이거나, 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이거나, 동일한 원자 상의 2개의 R^D 는 함께 취해져 옥소를 형성한다.
- [0545] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 1 내지 4이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 1 내지 3이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, q 는 2 내지 4이다.

[0546] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서,





이다.

[0547] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 중수소, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

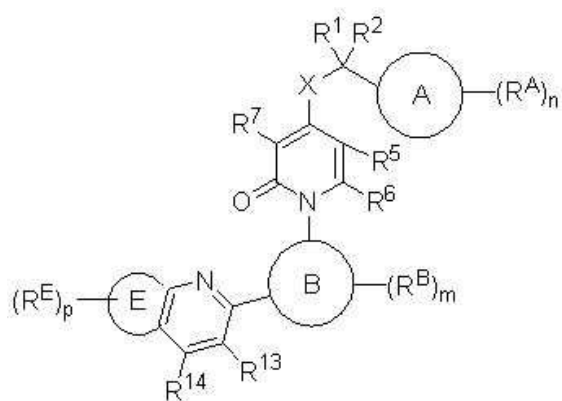
[0548] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 1 또는 2이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 1이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, m 은 2이다.

[0549] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 는 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬이다. 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬이다.

[0550] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0551] 화학식 (VII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0552] 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체가 또한 본원에 개시된다:



[0553]

[0554] 화학식 (VIII)

[0555] [식 중,

[0556] 고리 A는 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0557] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 듀테로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬,

아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Aa} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,

[0558] 동일한 원자 상의 2개의 R^A 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0559] 각각의 R^{Aa} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,

[0560] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Aa} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0561] n 은 0 내지 4이고;

[0562] R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0563] R^1 과 R^2 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나,

[0564] 또는 R^1 과 R^2 는 함께 취해져 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 여기서 시클로알킬과 헤테로시클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0565] X 는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0566] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나,

[0567] 2개의 R^3 은 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0568] R^4 는 수소, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0569] R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0570] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0571] R^7 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

- [0572] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0573] 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ba} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되거나,
- [0574] 동일한 원자 상의 2개의 R^B 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0575] 각각의 R^{Ba} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0576] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ba} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0577] m은 0 내지 4이고;
- [0578] 고리 E는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0579] 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $(C_1-C_6$ 알킬)시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로시클로알킬, $(C_1-C_6$ 알킬)아릴 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{Ea} 로 선택적으로 및 독립적으로 치환되고;
- [0580] 각각의 R^{Ea} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나,
- [0581] 동일한 원자 상의 2개의 R^{Ea} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0582] R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0583] R^{14} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6

할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0584] p는 0 내지 4이고;

[0585] 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0586] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0587] R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환되거나,

[0588] R^c와 R^d는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성함].

[0589] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐이다.

[0590] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆듀테로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로젠이다.

[0591] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다.

- [0592] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 과 R^2 는 수소이다.
- [0593] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -O-이다.
- [0594] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0595] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0596] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 는 수소, 중수소, 할로젠, -CN 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0597] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 피리디닐이다.
- [0598] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알킬닐 또는 시클로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0599] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2 내지 4이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.
- [0600] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 E는 시클로알킬이다.
- [0601] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^E 는 독립적으로 -OH 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0602] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1 또는 3이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 2이다.
- [0603] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{13} 은 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0604] 화학식 (VIII)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{14} 는 수소, 중수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0605] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬,

C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬이다.

[0606] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆뮤테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆뮤테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆뮤테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이다.

[0607] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c와 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 옥소, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆듀테로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬로 선택적으로 치환된다.

테로알킬로 선택적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c 와 R^d 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0608] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^c 와 R^d 는 이들에 부착된 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 옥소, 중 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0609] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{12} , R^a , R^b , R^c , R^d , 및 R^c 와 R^d 가 함께 취해져 형성된 헤테로시클로알킬은, 각각 독립적으로, 본원에 정의된 바와 같은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{12} , R^a , R^b , R^c , R^d , 및 R^c 와 R^d 가 함께 취해져 형성된 헤테로시클로알킬은, 각각 독립적으로, 본원에 정의된 바와 같은 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{12} , R^a , R^b , R^c , R^d , 및 R^c 와 R^d 가 함께 취해져 형성된 헤테로시클로알킬은, 각각 독립적으로, 본원에 정의된 바와 같은 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{12} , R^a , R^b , R^c , R^d , 및 R^c 와 R^d 가 함께 취해져 형성된 헤테로시클로알킬은, 각각 독립적으로, 본원에 정의된 바와 같은 하나의 치환기로 치환된다.

[0610] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택된다.

[0611] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체는, 표 1의 화합물 중 하나이다.

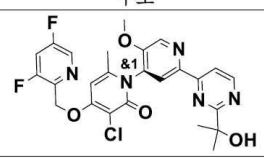
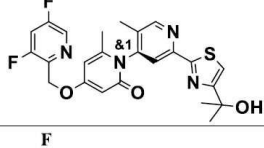
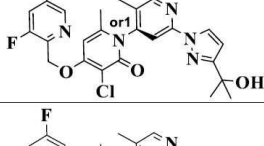
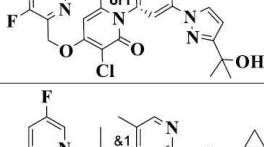
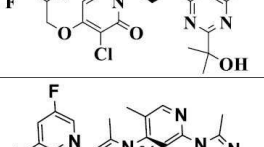
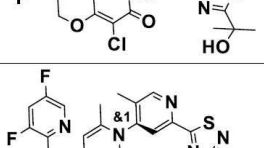
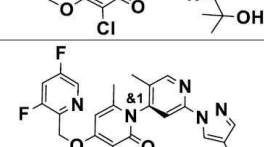
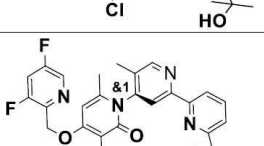
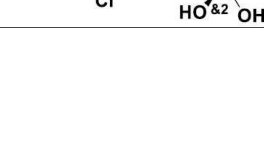
[0612] [표 1]

실시예	구조
1	
2*	
3*	
3A*	
3B*	
4*	
4A*	
4B*	

[0613]

실시예	구조
5*	
5A*	
5B*	
6*	
6A*	
6B*	
6C*	
6D*	

[0614]

실시예	구조
7*	
8*	
9A*	
9B*	
10*	
11*	
12*	
13*	
14*	

[0615]

실시예	구조
15*	
16*	
17*	
18A*	
18B*	
18C*	
18D*	
19A*	
19B*	

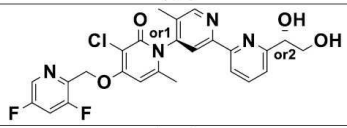
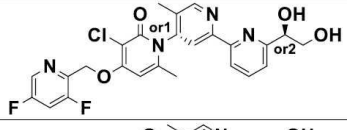
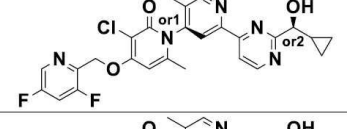
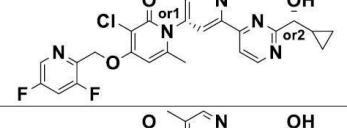
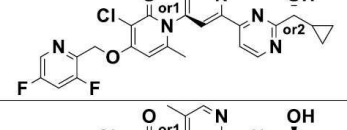
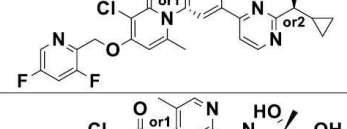
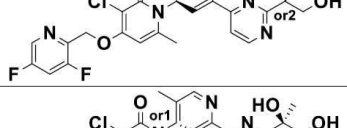
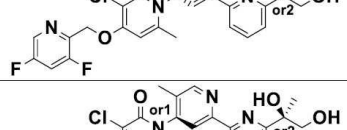
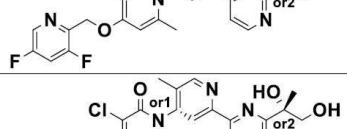
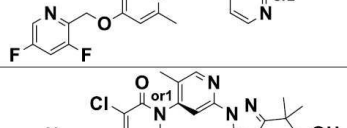
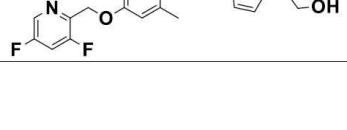
[0616]

실시예	구조
25A*	
25B*	
26A*	
26B*	
27A*	
27B*	
28A*	
28B*	
29A*	
29B*	

[0618]

실시예	구조
30*	
31A*	
31B*	
32A*	
32B*	
32C*	
32D*	
33A*	
33B*	
34A*	
34B*	

[0619]

실시예	구조
34C*	
34D*	
35A*	
35B*	
35C*	
35D*	
36A*	
36B*	
36C*	
36D*	
37A*	

[0620]

실시예	구조
37B*	
38A*	
38B*	
39A*	
39B*	
40A*	
40B*	
41A*	
41B*	
42A*	

[0621]

실시예	구조
42B*	
43A*	
43B*	
44A*	
44B*	
45A*	
45B*	
46A*	
46B*	
47A*	
47B*	

[0622]

실시예	구조
48A*	
48B*	
49A*	
49B*	
50A*	
50B*	
51A*	
51B*	
52A*	
52B*	
53A*	

[0623]

실시예	구조
53B*	
54A*	
54B*	
55*	
56A*	
56B*	
57A*	
57B*	
58A*	
58B*	
59A*	

[0624]

실시예	구조
59B*	
60A*	
60B*	
61A*	
61B*	
62A*	
62B*	
63A*	
63B*	
64A*	
64B*	

[0625]

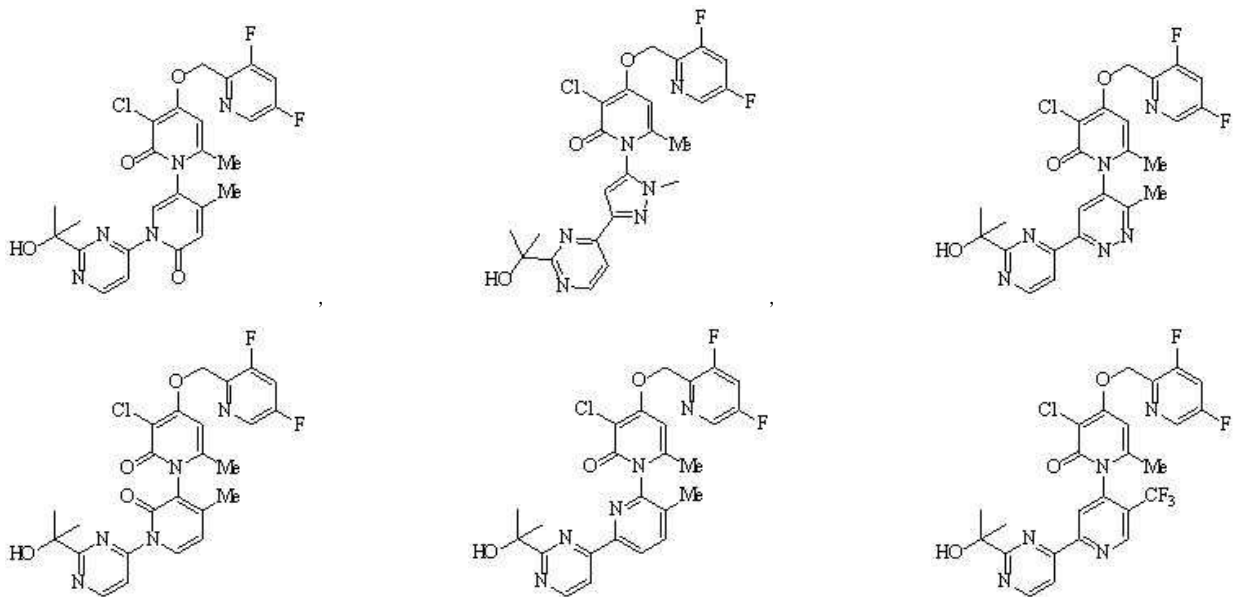
실시예	구조
65A*	
65B*	
66A*	
66B*	
67A*	
67B*	
68A*	
68B*	

* 입체화학은 임의로 지정됨.

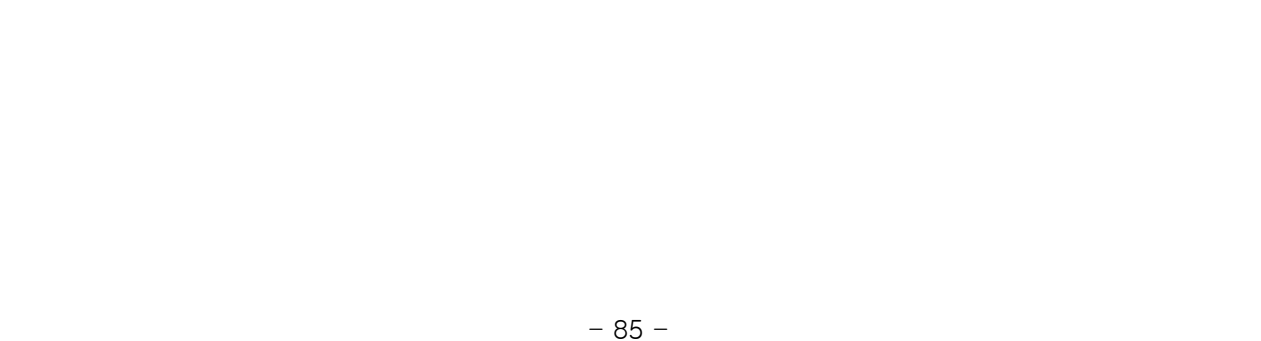
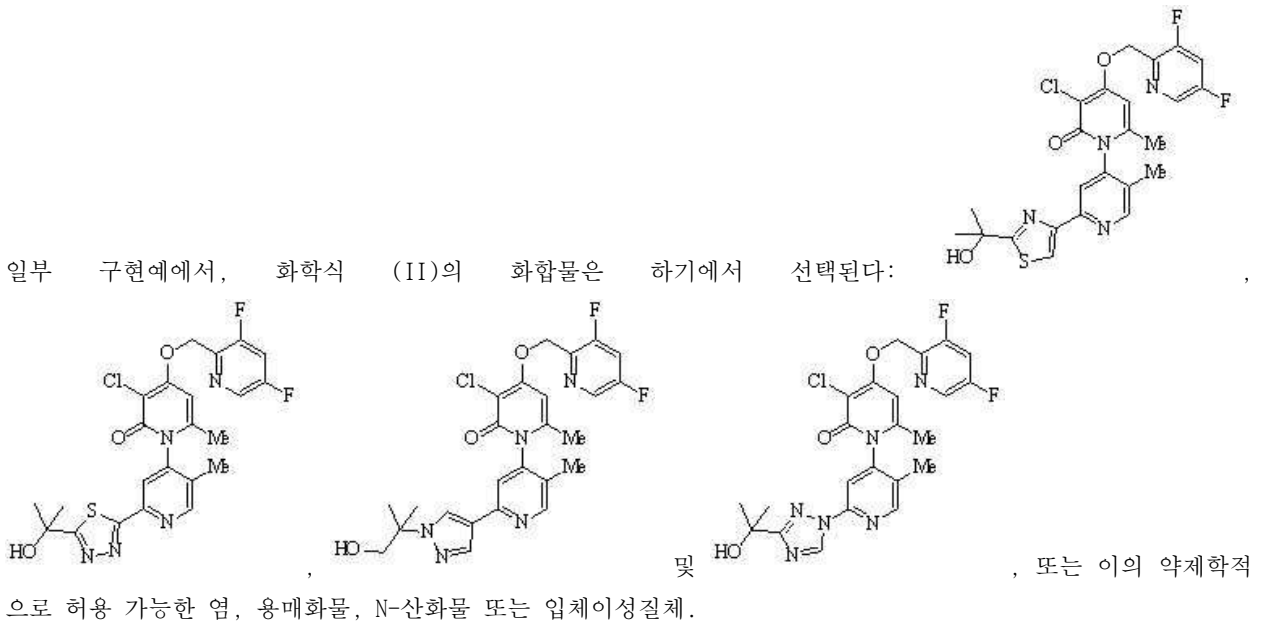
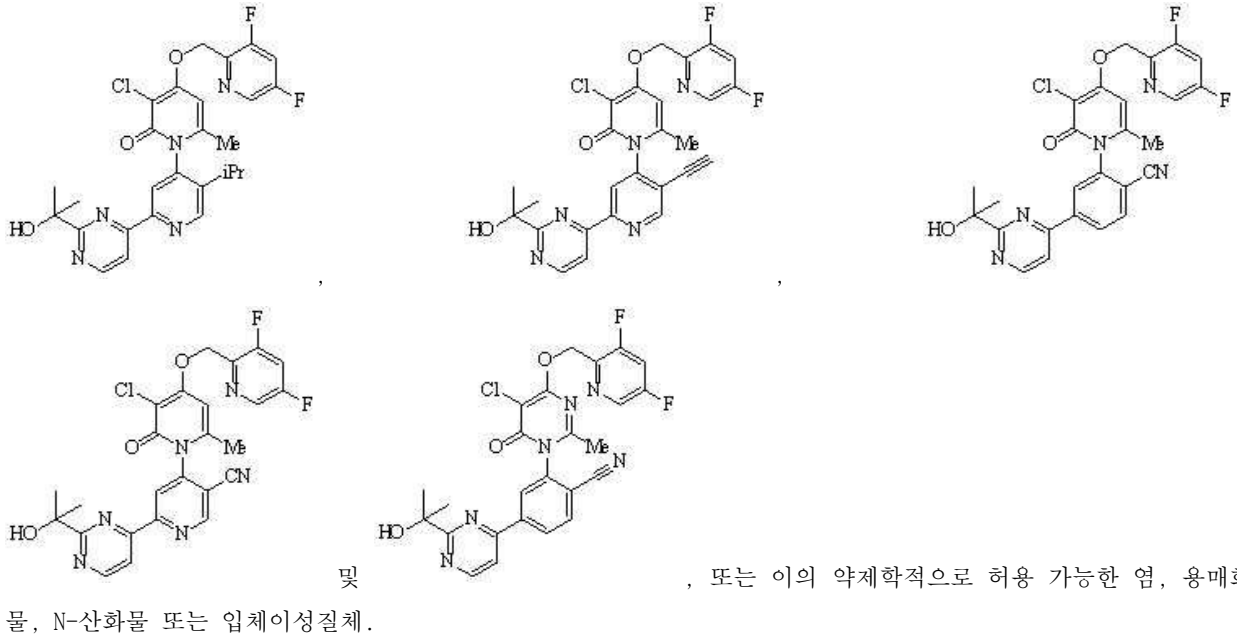
[0626]

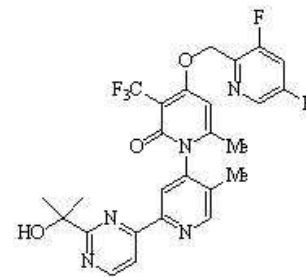
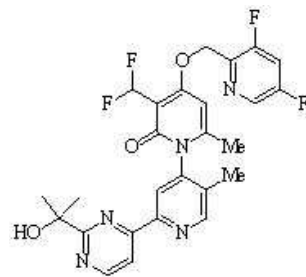
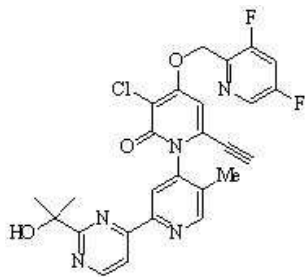
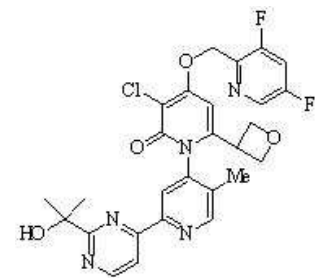
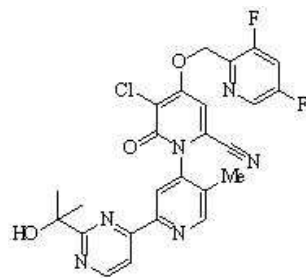
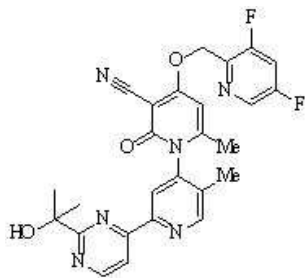
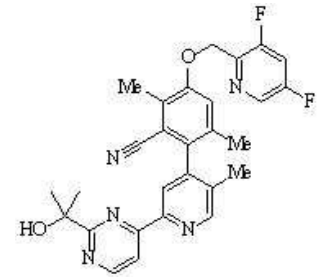
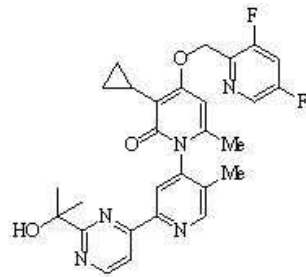
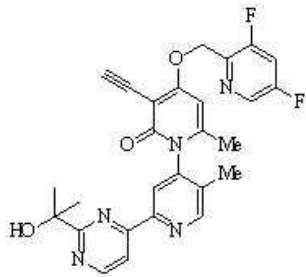
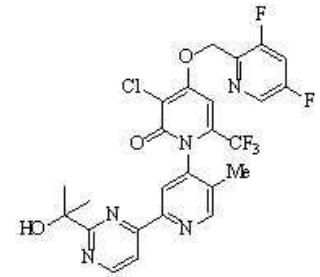
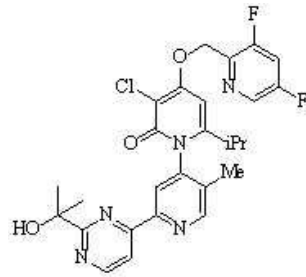
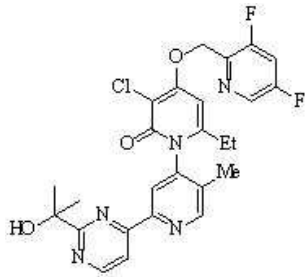
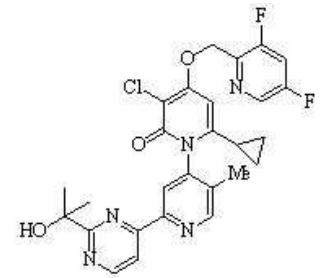
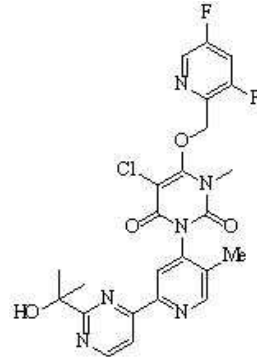
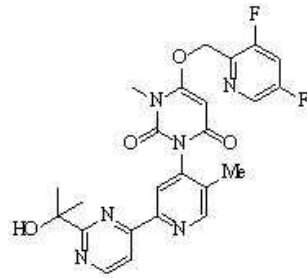
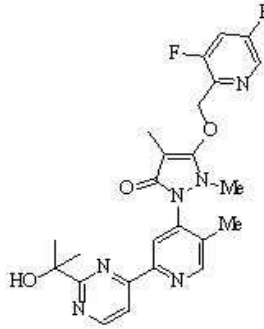
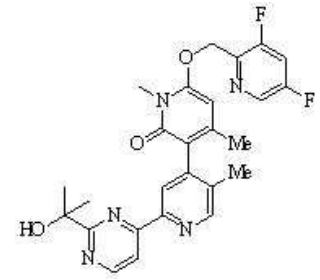
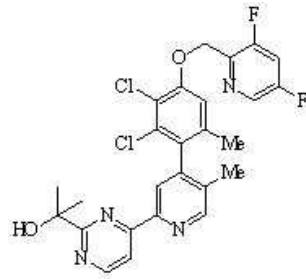
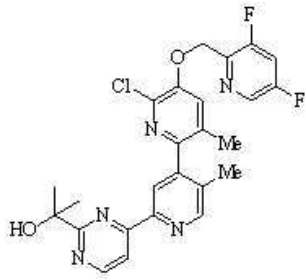
[0627]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기에서 선택된다:

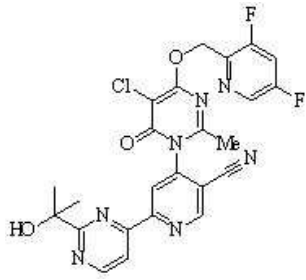


[0628]





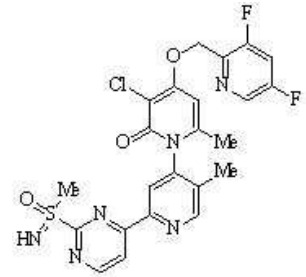
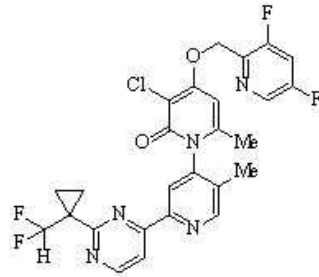
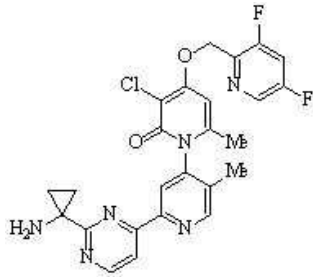
및



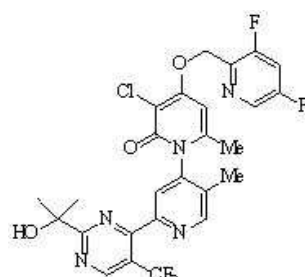
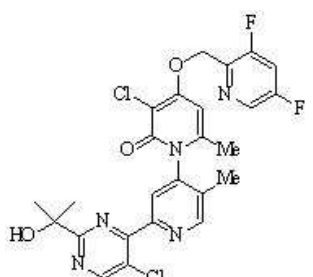
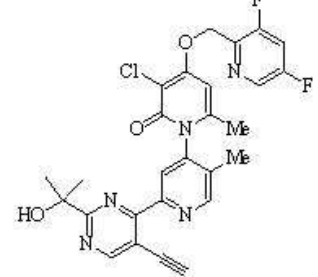
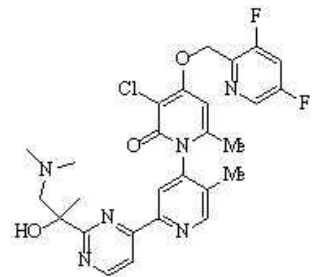
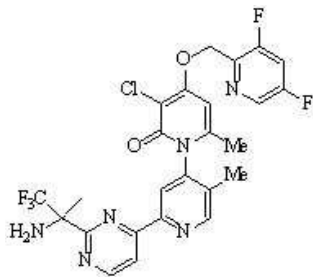
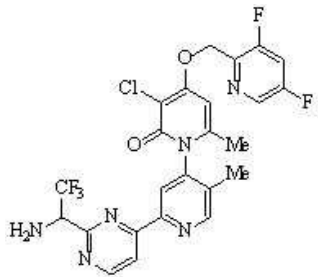
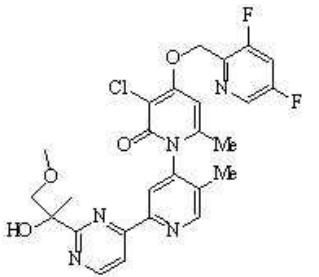
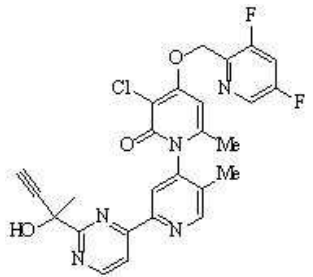
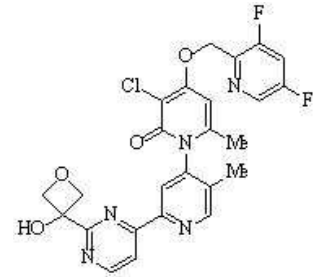
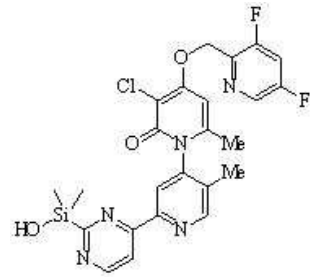
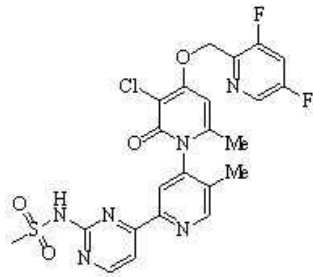
, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

[0632]

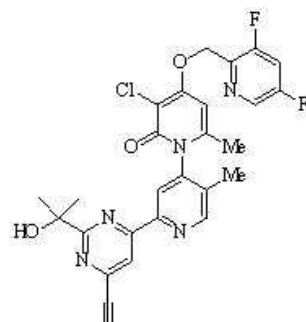
일부 구현예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 하기에서 선택된다:



[0633]



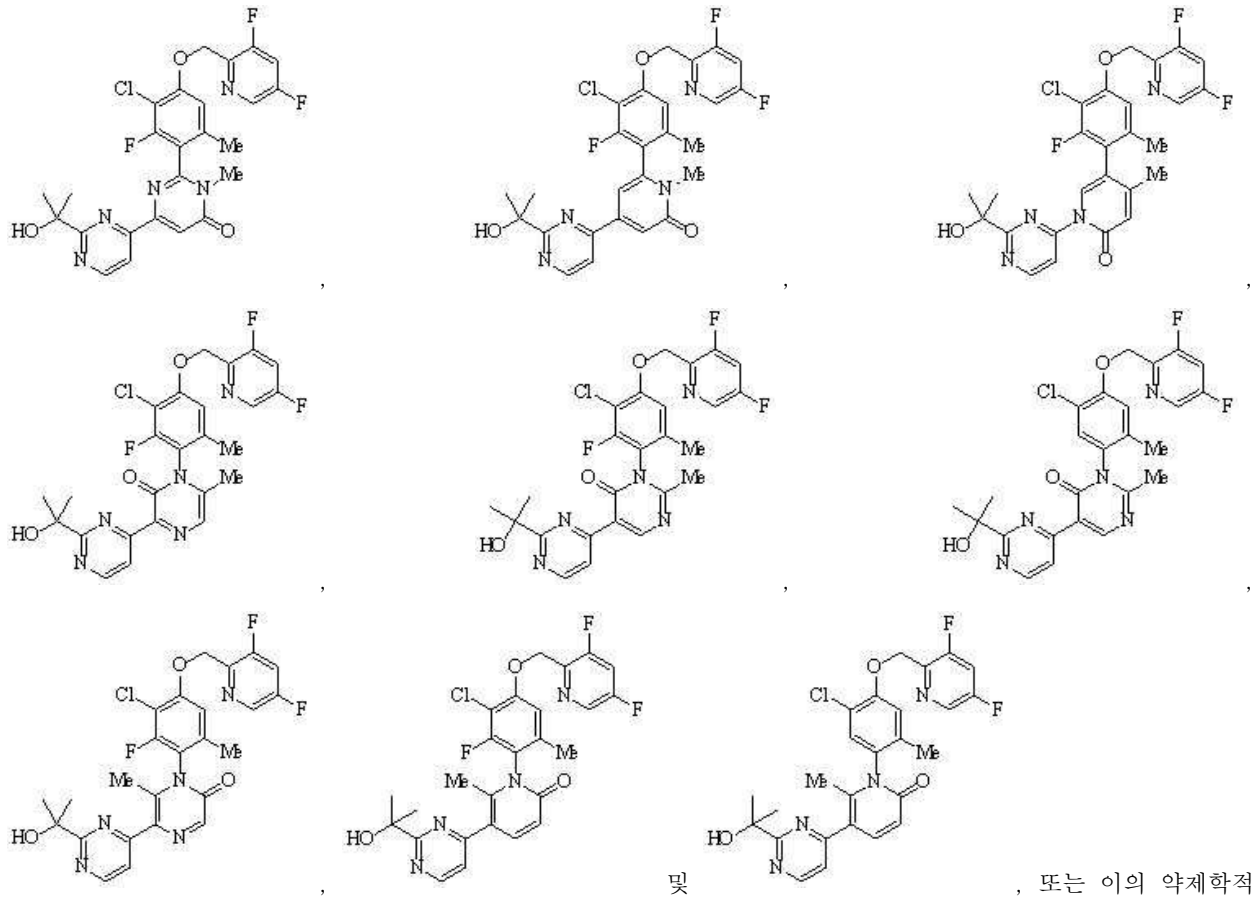
및



, 또는 이의 약제학적

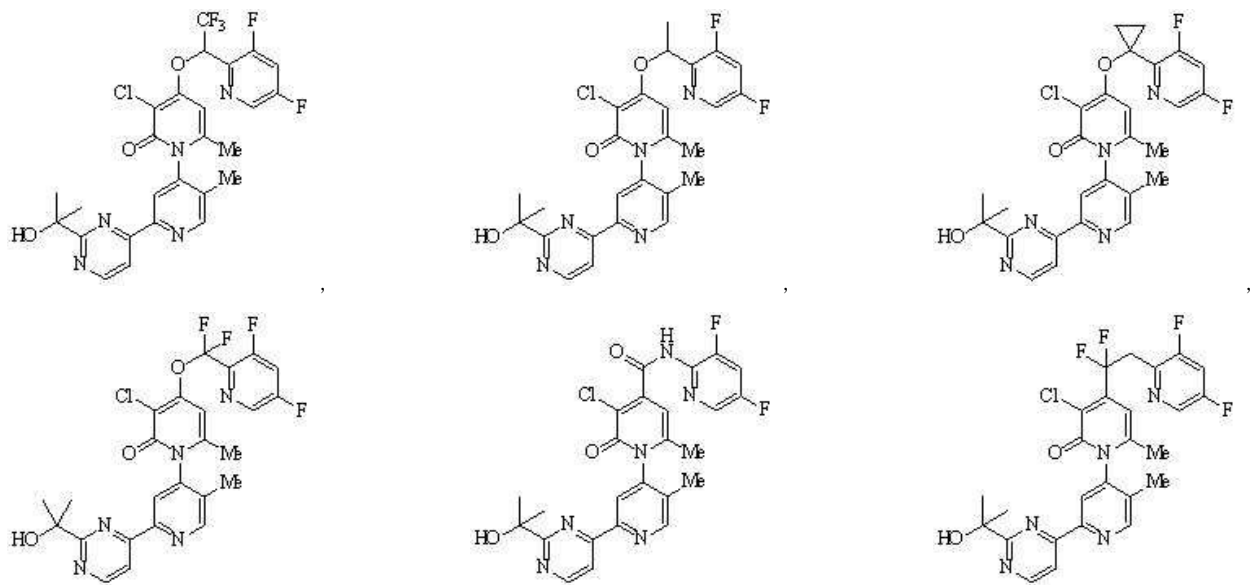
으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

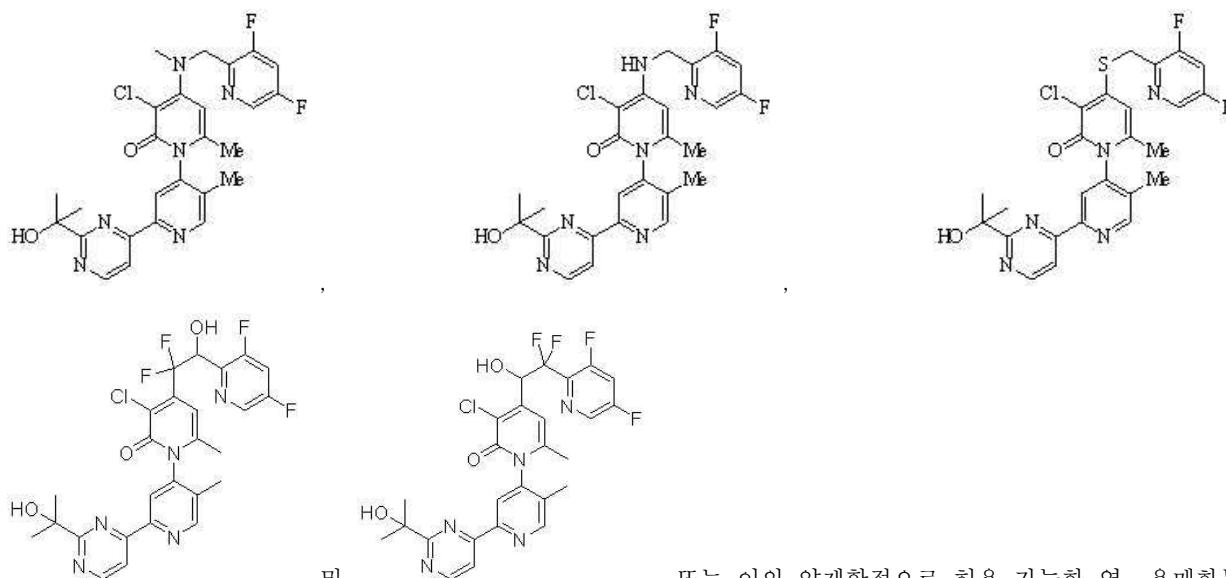
[0634] 일부 구현예에서, 화학식 (V)의 화합물은 하기에서 선택된다:



으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

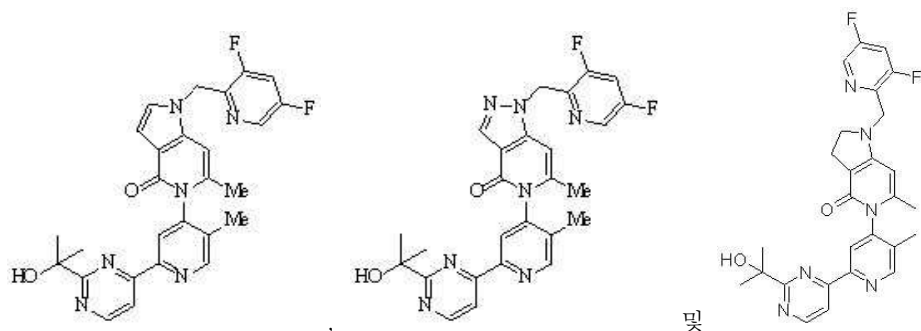
[0636] 일부 구현예에서, 화학식 (VI)의 화합물은 하기에서 선택된다:





및 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

[0638] 일부 구현예에서, 화학식 (VII)의 화합물은 하기에서 선택된다:



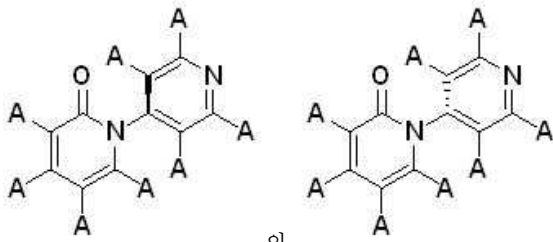
용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체.

[0640] 본원에 개시된 화합물의 추가 형태

[0641] 이성질체/입체이성질체

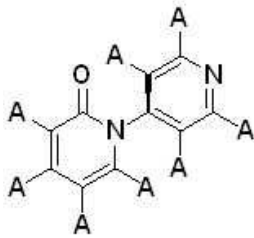
[0642] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 포함한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E) 및 주삼멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐 아니라, 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하며, 각각의 중심은 R 입체배치 또는 S 입체배치로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐 아니라, 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환을 통해 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은, 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분리제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수하는 방식으로 개별 입체이성질체로 제조된다. 일부 구현예에서, 분리 가능한 복합체가 바람직하다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 별개의 물리적 특성(예를 들어, 용융점, 비등점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이러한 차이점을 이용하여 분리된다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피, 또는 바람직하게는 용해도 차이에 기반한 분리/분해 기술을 통해 분리된다. 일부 구현예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는, 라세미화를 초래하지 않는 임의의 실용적인 수단을 통해, 분할제와 함께 회수된다.

[0643] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 회전 장애가 있는 결합을 함유하기 때문에, 2개의 별개의 회전이성질체(rotamer) 또는 회전장애이성질체(atropisomer)가 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 회전장애이성질체는

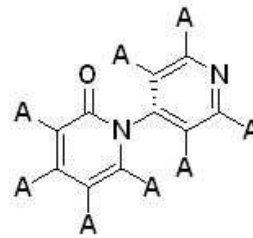


와

이며, 여기서 각각의 A는 화학식 (I) 내지 (VIII) 각각에 정의된 바와 같은 적절한 R 기에 해당한다. 일부 구현예에서, 이러한 회전장애이성질체는 분리되어, 유리할 수 있는 상이한 생물학적 활성을 갖는 것으로 확인된다. 일부 구현예에서 회전장애이성질체는



이다. 일부 구현예에서 회전장애이성질체는



이다.

[0644] 표지된 화합물

[0645] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소 표지된 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소 표지된 화합물을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 동위원소 표지된 화합물을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은, 본원에 언급된 바와 동일하지만, 하나 이상의 원자가 통상적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되었다는 사실만 다른 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소라이드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 가 포함된다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다. 특정 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화된, 즉, ^3H 와 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소가 이의 제조 용이성과 검출 가능성으로 인해 특히 바람직하다. 나아가, 중수소, 즉, ^2H 와 같은 무거운 동위원소로의 치환은, 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소와 같은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정한 치료적 이점을 생성한다.

[0646] 약제학적으로 허용 가능한 염

[0647] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0648] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하기 때문에, 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 또는 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 일부 구현예에서, 이러한 염은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 입체이성질체의 최종 단리 및 정제 동안 제자리에서, 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 단리하는 방식으로 제조된다.

[0649] 약제학적으로 허용 가능한 염의 예에는, 본원에 기재된 화합물과 미네랄, 유기 산 또는 무기 염기와의 반응에 의해 제조된 염, 예컨대 하기를 포함하는 염이 포함된다: 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르트레이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 바이설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 염소라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로젠포스페이트, 디니트로벤조에

이트, 도데실설페이트, 에탄설페이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설페이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설페이트, 만텔레이트, 메타포스페이트, 메탄설페이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌설페이트, 2-나프탈렌설페이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로설페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설페이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 설파이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 및 자일렌설페이트.

[0650] 나아가, 본원에 기재된 화합물은 유리 염기 형태의 화합물을, 비제한적으로, 하기를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산과 반응시키는 방식으로 형성된 약제학적으로 허용 가능한 염으로 제조될 수 있다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등과 같은 무기 산; 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로헵탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설페이트, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만텔산, 아틸설페이트, 메탄설페이트, 에탄설페이트, 1,2-에탄디설페이트, 2-히드록시에탄설페이트, 벤젠설페이트, 2-나프탈렌설페이트, 4-메틸바이시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 류콘산과 같은 유기 산. 일부 구현예에서, 옥살산과 같은 다른 산은, 그 자체로는 약제학적으로 허용 가능하지 않지만, 본원에 개시된 화합물, 이의 용매화물 또는 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 얻는 데 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용된다.

[0651] 일부 구현예에서, 유리 산기를 포함하는 본원에 기재된 화합물을, 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 황산염과 같은 적합한 염기; 암모니아; 또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민과 반응시킨다. 대표적인 염에는, 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 및 알루미늄 염 등이 포함된다. 염기의 예시적인 예에는, 수산화소듐, 수산화포타슘, 수산화칼륨, 탄산소듐, $N(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등이 포함된다.

[0652] 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민에는, 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등이 포함된다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유한 임의의 염기성 질소 함유기의 4차화를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 이러한 4차화에 의해 수 또는 유 용해성 또는 분산성 생성물이 얻어진다.

[0653] 용매화물

[0654] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 나아가 약제학적 조성물로서 이러한 용매화물을 투여하는 방식으로 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0655] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 일부 구현예에서, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매를 이용하여 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐 아니라, 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0656] 호변이성질체

[0657] 일부 경우에, 화합물은 호변이성질체로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환을 수반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환 가능한 화합물이다. 호변이성질체가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 몇 가지 인자에 따라 달라진다.

- [0658] **치료 방법**
- [0659] 일반적으로 하나 이상의 효소의 키나아제 활성을 저해하는 데 유용한 화합물 및 조성물이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 저해되고, 이에 대해 본원에 기재된 방법이 유용한 키나아제의 예에는, p38 MAP 키나아제, MK2, 또는 이의 돌연변이체가 포함된다.
- [0660] MAP 키나아제 활성화 단백질 키나아제 2("MK2")는 인간에서 MAPKAPK2 유전자에 의해 인코딩되는 효소이다. 이러한 유전자는 Ser/Thr 단백질 키나아제 패밀리의 구성원을 인코딩한다. 이러한 키나아제는 p38 MAP 키나아제에 의한 직접 인산화를 통해 조절된다. p38 MAP 키나아제와 함께, 이러한 키나아제는 스트레스 및 염증 반응, 핵 유출, 유전자 발현 조절 및 세포 증식을 포함하는 다수의 세포 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 열충격 단백질 HSP27은 생체내에서 이러한 키나아제의 기질 중 하나인 것으로 확인되었다. 이러한 유전자에 대해 두 가지 상이한 이소형을 인코딩하는 두 가지 전사 변이체가 발견되었다.
- [0661] MK2는 N-말단 프롤린 풍부 도메인, 촉매 도메인, 자가저해 도메인, 및 C-말단의 핵 유출 신호(NES) 및 핵 국소화 신호(NLS)로 이루어진 다중 도메인 단백질이다. 인간 MK2의 두 가지 이소형이 특징분석되었다. 하나의 이소형은 400개 아미노산으로 이루어져 있고, 다른 하나의 이소형은 370개 잔기로 이루어져 있으며, 이는 C-말단 NLS가 결손된 스플라이스 변이체인 것으로 간주된다. MK2는 세포의 핵에 위치하며, p38에 의해 결합되고 인산화되면, MK2 NES는 기능성이 되어, 두 가지 키나아제 모두 핵에서 세포질로 공동 수송된다. 흥미롭게도, 활성화 부위 돌연변이체인 Asp207Ala가 여전히 세포질로 수송되기 때문에, MK2/p38 복합체의 수송은 촉매 활성 MK2를 필요로 하지 않는다. 잔기 T222, S272 및 T334에서 p38에 의한 인간 MK2의 인산화는, 자가저해 도메인의 형태 변화를 유도하여 기질 결합을 위한 활성화 부위를 노출하는 방식으로 효소를 활성화시키는 것으로 여겨진다. 췌장 MK2에서 2개의 자가저해 도메인 잔기 W332A 및 K326E의 돌연변이는 기저 활성의 증가를 나타내며, 자가저해 도메인의 C-말단 결실은 효소를 구성적으로 활성화시켜 MK2 활성의 저해에서 이러한 도메인의 역할에 대한 추가의 증거를 제공한다.
- [0662] 본원에 개시된 화합물로 치료되는 MK2와 관련된 질환 또는 장애에는, 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 및 심혈관 또는 뇌혈관 장애가 포함된다.
- [0663] 일부 구현예에서, MK2 매개 질환 또는 장애는 자가면역 장애, 만성 및/또는 급성 염증성 장애, 및/또는 자가염증성 장애이다. 예시적인 자가면역 및/또는 염증성 및/또는 자가염증성 장애에는 하기가 포함된다: 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 또는 크론병), 다발성 경화증, 건선, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 소아 관절염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 강직성 척추염, 크리오피린 관련 주기적 증후군, 머클-웰스 증후군(Muckle-Wells syndrome), 가족성 한랭 자가염증 증후군, 신생아 발병 다기관 염증성 질환, TNF 수용체 관련 주기적 증후군, 급성 및 만성 췌장염, 죽상동맥경화증, 통풍, 강직성 척추염, 섬유성 장애(예를 들어, 간 섬유증 또는 특발성 폐 섬유증), 신장병증, 사르코이드증, 경피증, 아나필락시스, 당뇨병(예를 들어, 1형 진성 당뇨병 또는 2형 진성 당뇨병), 당뇨병성 망막병증, 스틸병, 혈관염, 유육종증, 폐 염증, 급성 호흡곤란 증후군, 습성 및 건성 연령 관련 황반변성, 자가면역 용혈 증후군, 자가면역 및 염증성 간염, 자가면역 신경병증, 자가면역 난소 부전, 자가면역 고환염, 자가면역 혈소판감소증, 실리콘 임플란트 관련 자가면역 질환, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 가족성 지중해열, 전신 홍반성 루푸스, 혈관염 증후군(예를 들어, 일시적, 타카야수(Takayasu's) 및 거대세포 동맥염, 베체트병(Behçet's disease) 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)), 백반증, 자가면역 질환의 속발성 혈액학적 발현(예를 들어, 빈혈), 약물 유발 자가면역, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 뇌하수체염, 특발성 혈소판성 자반증, 급속 유발 자가면역, 중증 근無力증, 천포창, 자가면역 난청(예를 들어, 메니에르병(Meniere's disease)), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), HW 관련 자가면역 증후군, 길랑-바레병(Guillain-Barre disease), 애디슨병(Addison's disease), 항인지질 증후군, 천식, 아토피성 피부염, 셀리악병(Celiac disease), 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome), 피부근염, 특발성 부신 위축증, 특발성 혈소판감소증, 가와사키 증후군(Kawasaki syndrome), 람버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton Syndrome), 악성 빈혈, 화분증, 결절성 다발동맥염, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 레이노 증후군(Raynaud's syndrome), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 재발성 다발연골염, 슈미트 증후군(Schmidt's syndrome), 갑상선중독증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소 쇼크, 외독소 유발 독성 쇼크, 그람 음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 사구체신염, 복막염, 간질성 방광염, 고산소증 유발 염증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 혈관염, 이식편대숙주 반응(예를 들어, 이식편대숙주병), 동종이식편 거부반응(예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응(예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응), 재관류 손상, 통증(예를 들어, 급성 통증, 만성 통증, 신경병

성 통증 또는 섬유근육통), 만성 감염, 수막염, 뇌염, 심근염, 치은염, 수술 후 외상, 조직 손상, 외상성 뇌 손상, 장염, 부비동염, 포도막염, 안구 염증, 시신경염, 위궤양, 식도염, 복막염, 치주염, 피부근염, 위염, 근염, 다발성 근육통, 폐렴 및 기관지염.

[0664] 일부 구현예에서, MK2 매개 질환 또는 장애는 섬유성 장애이다. 예시적인 섬유성 장애에는, 전신성 경화증/경피증, 루프스 신염, 결합조직 질환, 상처 치유, 수술 흉터, 척수 손상, CNS 흉터, 급성 폐 손상, 폐 섬유증(예를 들어, 특발성 폐 섬유증 또는 낭성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡곤란 증후군, 급성 폐 손상, 약물 유발 폐 손상, 사구체신염, 만성 신장 질환(예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발 신장병증, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담즙 섬유증, 간 섬유증(예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 간경변(예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환(예를 들어, 알코올성 및 비알코올성 지방증)으로 인한 간경변), 방사선 유발 섬유증(예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), 원발성 경화성 담관염, 재협착증, 심장 섬유증(예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방 섬유증), 안구 흉터, 섬유경화증, 섬유성 암, 섬유양, 섬유종, 섬유선종, 섬유육종, 이식 동맥병증, 켈로이드, 종격동 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대 섬유증 및 신원성 전신 섬유증이 포함된다.

[0665] 일부 구현예에서, MK2 매개 질환 또는 장애는 대사성 장애이다. 예시적인 대사성 장애에는, 비만, 스테로이드 내성, 글루코오스 불내성 및 대사 증후군이 포함된다.

[0666] 일부 구현예에서, MK2 매개 질환 또는 장애는 신생물성 질환 또는 장애이다. 예시적인 신생물성 질환 또는 장애에는 암이 포함된다. 일부 구현예에서, 예시적인 신생물성 질환 또는 장애에는, 하기가 포함된다: 혈관신생 장애, 다발성 골수종, 백혈병(예를 들어, 급성 림프구성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 또는 전골수구성 백혈병), 림프종(예를 들어, B세포 림프종, T세포 림프종, 외투세포 림프종, 모발상세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 비만세포 종양, 호지킨병(Hodgkin's disease) 또는 비호지킨병), 골수이형성 증후군, 섬유육종, 횡문근육종; 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 및 신경초종; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피종, 각질가시세포종, 갑상선 여포암, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 흑색종, 기형종, 횡문근육종, 전이성 및 골 장애뿐 아니라, 뼈, 입/인두, 식도, 후두, 위, 장, 결장, 직장, 폐(예를 들어, 비소세포폐암 또는 소세포폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌(예를 들어, 신경교종 또는 다형성 교모세포종), 두경부, 인후, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부의 암.

[0667] 일부 구현예에서, MK2 매개 장애는 심혈관 또는 뇌혈관 장애이다. 예시적인 심혈관 장애에는, 죽상동맥경화증, 죽상경화성 관상동맥의 재협착증, 급성 관상동맥 증후군, 심근경색증, 심장-동종이식편 혈관병증 및 뇌졸중이 포함된다. 예시적인 뇌혈관 질환에는, 염증성 또는 세포자멸사 성분을 갖는 중추신경계 장애, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 근위축성 측삭 경화증, 척수 손상, 신경 허혈 및 말초 신경병증이 포함된다.

[0668] 투여

[0669] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료적 적용에서, 상기 조성물은 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자에게, 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 중단시키는 데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 유효한 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료적 유효량은 선택적으로, 비제한적으로, 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하는 방법으로 결정된다.

[0670] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 달리 이에 대한 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적으로 유효한 양 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 달라진다. 하나의 양태에서, 예방적 치료는 치료하고자 하는 질환의 적어도 하나의 증상 또는 위험 인자를 이전에 경험하였고, 현재 관해 상태에 있는 포유동물에게, 질환 또는 병태의 증상이 다시 나타나는 것을 예방하기 위해, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0671] 환자의 병태가 호전되지 않는 특정 구현예에서, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나, 달리 제어 또는

제한하기 위해, 의사의 재량에 따라, 화합물의 투여는 만성적으로, 즉, 환자의 일생 동안을 포함하여 연장된 기간 동안 투여된다.

- [0672] 환자의 상태가 호전되는 특정 구현예에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다(즉, "약물 휴약기"). 특정 구현예에서, 약물 휴약기의 길이는, 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일 또는 28일 초과와 기간을 포함하여, 2일 내지 1년이다. 약물 휴약기 동안 용량 감소는, 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%를 포함하여, 단지 예로서 10% 내지 100%이다.
- [0673] 환자의 병태가 호전되면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 후속으로, 특정 구현예에서, 투여의 투여량 또는 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서, 호전된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소된다. 하지만, 특정 구현예에서, 증상의 임의의 재발 시, 환자는 장기간에 걸쳐 간헐적으로 또는 매일 치료가 필요하다.
- [0674] 이러한 양에 상응하는 소정의 작용제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상 또는 숙주의 정체성(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 치료하고자 하는 병태, 및 치료하고자 하는 대상 또는 숙주를 포함하는 해당 사례를 둘러싼 특정 상황에 따라 결정된다.
- [0675] 하지만, 일반적으로, 성인 인간 치료에 이용되는 용량은 전형적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg 범위이다. 하나의 양태에서, 성인 인간 치료에 이용되는 용량은 1일 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 하나의 구현예에서, 목적하는 용량은 단일 용량으로, 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량, 예를 들어 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로 편리하게 제시된다.
- [0676] 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 적절한 1일 투여량은, 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 투여량 또는 투여 형태의 활성량은 개별 치료 요법에 관한 다수의 변수에 기반하여 본원에 제시된 범위보다 낮거나 높다. 다양한 구현예에서, 1일 및 단위 투여량은, 비제한적으로, 사용되는 화합물의 활성, 치료하고자 하는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상의 요구사항, 치료하고자 하는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경된다.
- [0677] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은, 비제한적으로, LD₁₀ 및 ED₉₀을 결정하는 것을 포함하여, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 따라 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이는 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로 표현된다. 특정 구현예에서, 세포 배양물 검정과 동물 연구에서 얻은 데이터는, 인간을 포함하는 포유동물에 사용하기 위한 치료학적으로 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료학적으로 유효한 단위 투여량을 제형화하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물의 1일 투여량은 독성이 최소화된 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 특정 구현예에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 이용되는 투여 형태와 이용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라진다.
- [0678] 상기 언급된 양태 중 임의의 것에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 (a) 포유동물에게 전신적으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 포유동물에게 주사로 투여되고/되거나; (e) 포유동물에게 국소적으로 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 비전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 구현예가 있다.
- [0679] 상기 언급된 양태 중 임의의 것에서, 유효량의 화합물의 다회 투여를 포함하는 추가의 구현예가 있으며, 이에에는 (i) 화합물이 1일 1회 투여되거나, (ii) 화합물이 하루에 걸쳐 포유동물에게 다회 투여되는 추가의 구현예가 포함된다.
- [0680] 상기 언급된 양태 중 임의의 것에서, 유효량의 화합물의 다회 투여를 포함하는 추가의 구현예가 있으며, 이에에는 (i) 화합물이 단일 용량으로 연속으로 또는 간헐적으로 투여되거나; (ii) 다회 투여 사이의 시간이 6시간 간격이거나; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되거나; (iv) 화합물이 12시간마다 대상에게 투여되거나; (v) 화합물이 24시간마다 대상에게 투여되는 추가의 구현예가 포함된다. 추가의 또는 대안적인 구현예에서, 상기 방법은 화합물의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되는 약물 휴약기를 포함하며, 약물 휴약기의 종결 시, 화합물의 투여가 재개된다. 하나의 구현예에서, 약물 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.
- [0681] **투여 경로**

- [0682] 적합한 투여 경로에는, 비제한적으로, 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안구, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여가 포함된다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달에는, 근육내, 피하, 정맥내, 척수내 주사 뿐 아니라, 경막내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사가 포함된다.
- [0683] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은, 예를 들어 종종 데포 제제 또는 서방형 제형으로, 기관으로 화합물의 직접 주사를 통해, 전신 방식이 아닌 국소 방식으로 투여된다. 특정 구현예에서, 지속 작용성 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사를 통해 투여된다. 나아가, 다른 구현예에서, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 구현예에서, 리포솜은 기관에 대해 표적화되고, 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 급속 방출 제형의 형태, 연장 방출 제형의 형태 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 국소적으로 투여된다.
- [0684] **약제학적 조성물/제형**
- [0685] 본원에 기재된 화합물은 표준 약제학적 관행에 따라, 약제학적 조성물 중에 단독으로, 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합으로, 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동물에게 투여될 수 있다. 상기 화합물은 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여 경로를 포함하여 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.
- [0686] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체와, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 사용하여 편리한 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에 대한 개요는 하기에서 확인할 수 있다: 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980] 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)](상기 문헌들은 이러한 개시내용에 대해 참조로 인용됨).
- [0687] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 증강제, 습윤화제, 소포제, 향산화제, 보존제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택된다.
- [0688] 본원에 기재된 약제학적 조성물은, 비제한적으로, 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하는 적절한 투여 경로를 통해 대상에게 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 제형에는, 비제한적으로, 수성 액체 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 자가유화 분산액, 고형체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제형, 제어 방출 제형, 급속 용해성 제형, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 당의정, 발포성 제형, 동결건조 제형, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 박동성 방출 제형, 다중미립자 제형, 및 즉시 및 제어 방출 복합 제형이 포함된다.
- [0689] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 통상적인 방식으로, 단지 예로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압축 공정을 이용하여 제조된다.
- [0690] 경구용 약제학적 조성물은 하나 이상의 고체 부형제를 하나 이상의 본원에 기재된 화합물과 혼합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 목적하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻는 방식으로 수득된다. 적합한 부형제에는, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당류와 같은 충전제; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거 캔스 검, 메틸셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 제제; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 기타 부형제가 포함된다. 목적하는 경우, 가교된 크로스카르멜로오스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염(예컨대, 소듐 알기네이트)과 같은 붕해제가 첨가된다. 일부 구현예에서, 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 식별하거나 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가된다.
- [0691] 경구로 투여되는 약제학적 조성물에는, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐 아니라, 젤라틴과, 글리세

를 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정화제와 함께 혼합된 활성 성분을 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 중에 용해되거나 현탁된다. 일부 구현예에서, 안정화제가 첨가된다.

[0692] 비경구용 약제학적 조성물은 주입제 또는 주사로 제형화된다. 일부 구현예에서, 주사 또는 주입에 적합한 약제학적 조성물에는, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를 포함하는 멸균 수용액, 분산액 또는 멸균 분말이 포함된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 액체 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 액체 담체는, 예를 들어 물, 식염수, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르, 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 추가로 포함한다.

[0693] **병용**

[0694] 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 입체이성질체를, 추가 치료제와 조합으로 사용하여, 자가면역 장애, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사성 장애, 신생물성 장애, 또는 심혈관 또는 뇌혈관 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0695] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 죽상동맥경화 억제제, 면역억제제, 면역조절제, 세포분열 억제제, 항증식제, 혈관신생 저해제, 키나아제 저해제, 사이토카인 차단제 및 세포 부착 분자 저해제로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0696] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 NSAID, 면역억제제, 면역조절제, 세포분열 억제제, 항증식제, 혈관신생 저해제, 생물학적 작용제, 스테로이드, 비타민 D3 유사체, 레티노이드, 다른 키나아제 저해제, 사이토카인 차단제, 코르티코스테로이드 및 세포 부착 분자 저해제로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 토르세트라핀(torcetrapib), 아스피린(aspirin), 니아신, HMG CoA 리덕타아제 저해제(예를 들어, 아토르바스타틴(atorvastatin), 플바스타틴(fluvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin) 및 심바스타틴(simvastatin)), 콜레세벨람(colesevelam), 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(colestipol), 겐피브로질(gemfibrozil), 프로부콜(probuco) 및 클로피브레이트(clofibrate)로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0697] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 항염증제(NSAID)(예를 들어, 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 아세트아미노펜(acetaminophen), 아스피린, 페노프로펜(fenoprofen)(Nalfon), 플루비프로펜(flurbiprofen)(Ansaid), 케토프로펜(ketoprofen), 옥사프로진(oxaprozin)(Daypro), 디클로페낙(diclofenac) 소듐(Voltaren), 디클로페낙 포타슘(Cataflam), 에토돌락(etodolac)(Lodine), 인도메타신(indomethacin)(Indocin), 케톨락(ketorolac)(Toradol), 숄린닥(sulindac)(Clinoril), 톨메틴(tolmetin)(Tolectin), 메클로페나메이트(meclofenamate)(Meclomen), 메페남산(mefenamic acid)(Ponstel), 나부메톤(nabumetone)(Relafen), 피록시캄(piroxicam)(Feldene), cox-2 저해제(예를 들어, 셀레코시브(celecoxib)(Celebrex))), 면역억제제(예를 들어, 메토트렉세이트(methotrexate)(Rheumatrex), 레플루노미드(leflunomide)(Arava), 아자티오프린(azathioprine)(Imuran), 시클로스포린(cyclosporine)(Neoral, Sandimmune), 타크롤리무스(tacrolimus) 및 시클로포스파미드(cyclophosphamide)(Cytoxan)), CD20 차단제(리툭시맵(rituximab)), 종양괴사인자(TNF) 차단제(예를 들어, 에타네르셉트(etanercept)(Enbrel), 인플릭시맵(infliximab)(Remicade) 및 아달리무맵(adalimumab)(Humira)), 아바타셉트(abatacept)(CTLA4-Ig) 및 인터류킨-1 수용체 안타고니스트(예컨대, 아나킨라(anakinra)(Kineret)), 인터류킨 6 저해제(예를 들어, Actemra), 인터류킨 17 저해제(예를 들어, AIN457), Janus 키나아제 저해제(예를 들어, 타소시티닙(tasocitinib)), syk 저해제(예를 들어, R788), 및 클로로퀸(chloroquine) 및 이의 유도체로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0698] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 EGFR 키나아제 저해제, MEK 저해제, VEGFR 저해제, 항-VEGFR2 항체, KDR 항체, AKT 저해제, PDK-1 저해제, PI3K 저해제, c-kit/Kdr 티로신 키나아제 저해제, Bcr-Abl 티로신 키나아제 저해제, VEGFR2 저해제, PDGFR-베타 저해제, KIT 저해제, Flt3 티로신 키나아제 저해제, PDGF 수용체 패밀리 저해제, Flt3 티로신 키나아제 저해제, RET 티로신 키나아제 수용체 패밀리 저해제, VEGF-3 수용체 안타고니스트, Raf 단백질 키나아제 패밀리 저해제, 혈관신생 저해제, Erb2 저해제, mTOR 저해제, IGF-1R 항체, NFκB 저해제, 프로테오솜 저해제, 화학요법제 및 글루코오스 감소제로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0700]

[0701]

[0702]

[0703]

[0704]

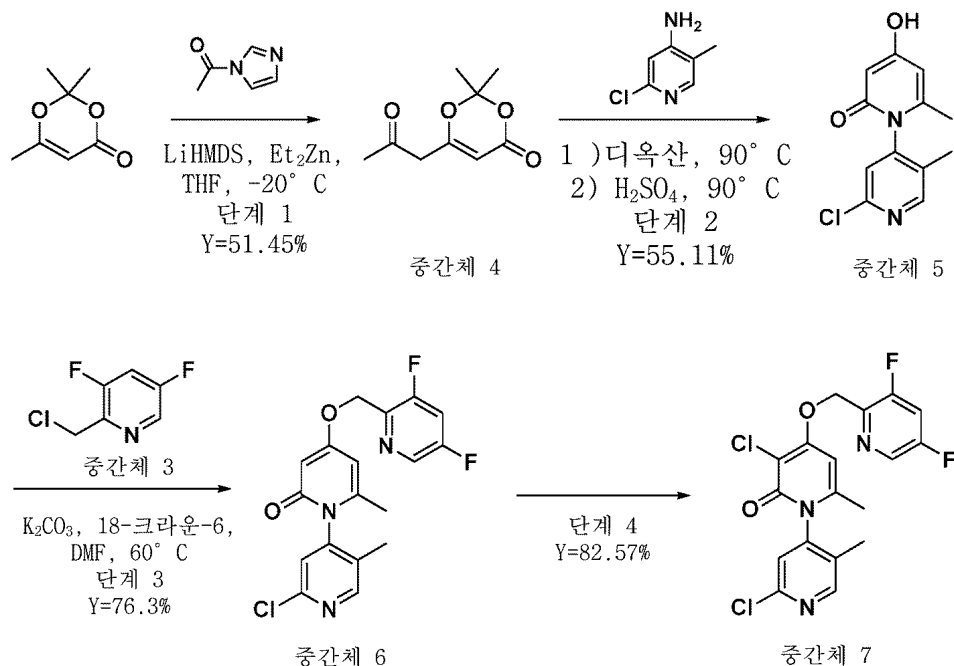
[0705]

[0706]

[0707]

[0708]

[0709] 중간체 4 내지 7



[0710]

[0711] 단계 1: 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온의 제조:

[0712]

THF(1000 mL) 중 LiHMDS(3.16 L, 3.16 mol, 1.50 당량, THF 중 1 M)의 용액을 질소 분위기 하 -20°C 에서 2,2,6-트리메틸-1,3-디옥신-4-온(300 g, 2.11 mol, 1.00 당량)으로 1시간 동안 처리한 후, -20°C 에서 ZnEt_2 (3.16 L, 3.16 mol, 1.50 당량, 헥산 중 1 M)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -20°C 에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, -10°C 에서 아세틸이미다졸(348.58 g, 3.16 mol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. -10°C 에서 물/THF(1:1)(1 L)를 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 2 M HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 1 내지 2까지 산성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 L)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 5 L)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(200 g, 51.45%)을 황갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185.0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.35(s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, 6H).

[0713]

단계 2: 2'-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0714]

디옥산(2000 mL) 중 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(200.00 g, 1.08 mol, 1.00 당량) 및 2-클로로-5-메틸피리딘-4-아민(154.83 g, 1.08 mol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 90°C 에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 상기 혼합물에, H_2SO_4 (60 mL, 1.12 mol, 1.05 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 90°C 에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물에 H_2O (1000 mL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et_2O (3 x 50 mL)로 세정하였다. 2'-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 g, 55.11%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.0$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

[0715]

단계 3: 2'-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0716]

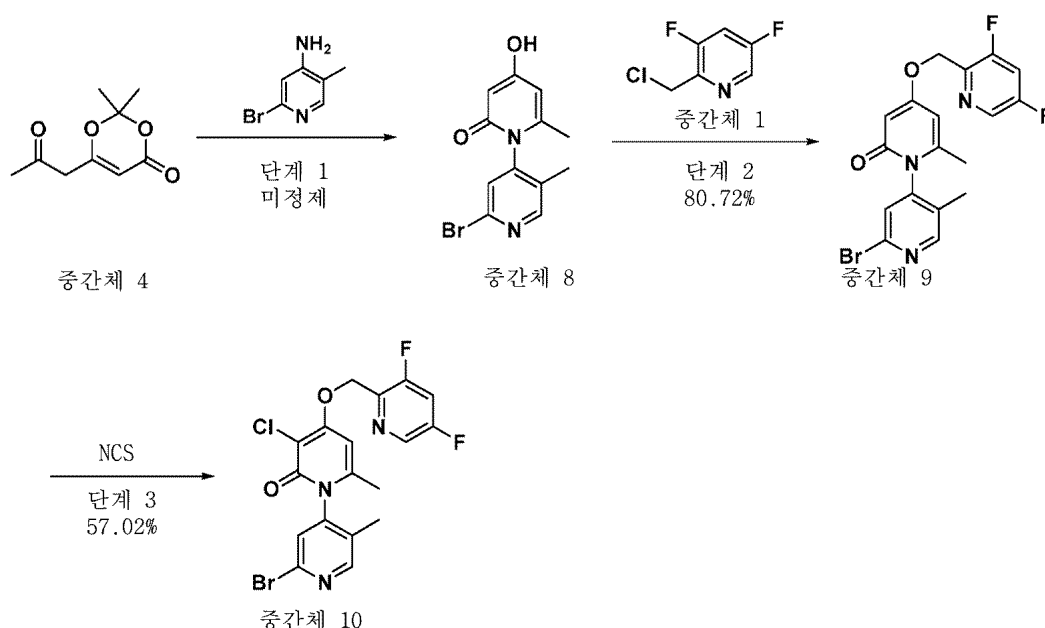
DMF(50 mL) 중의 2'-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(20.00 g, 79.78 mmol, 1.00 당량), 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(15.66 g, 95.74 mmol, 1.20 당량), K_2CO_3 (33.08 g, 239.35 mmol,

3.00 당량) 및 18-크라운-6(2.11 g, 7.98 mmol, 0.10 당량)의 교반된 혼합물에. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 잔류물을 EA(1500 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(3 x 400 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(23 g, 76.3%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 378.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

단계 4: 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

ACN(25 mL) 중 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.00 g, 2.65 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(0.37 g, 2.78 mmol, 1.05 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(0.17 g, 1.32 mmol, 0.50 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(2 x 100 mL)과 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(901 mg, 82.57%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 411.9.

중간체 8 내지 10



단계 1: 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

1,4-디옥산(200 mL) 중 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(22.16 g, 120.296 mmol, 1.5 당량) 및 2-브로모-5-메틸피리딘-4-아민(15 g, 80.197 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 상기 혼합물에 공기 분위기 하 실온에서 H₂SO₄(7.87 g, 80.197 mmol, 1 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물에, H₂O(40 mL)을 첨가하고, 슬러리를 10분 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 10 mL)로 세정한 후, 진공 하에서 건조시켜 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(22.7 g, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 294.9.

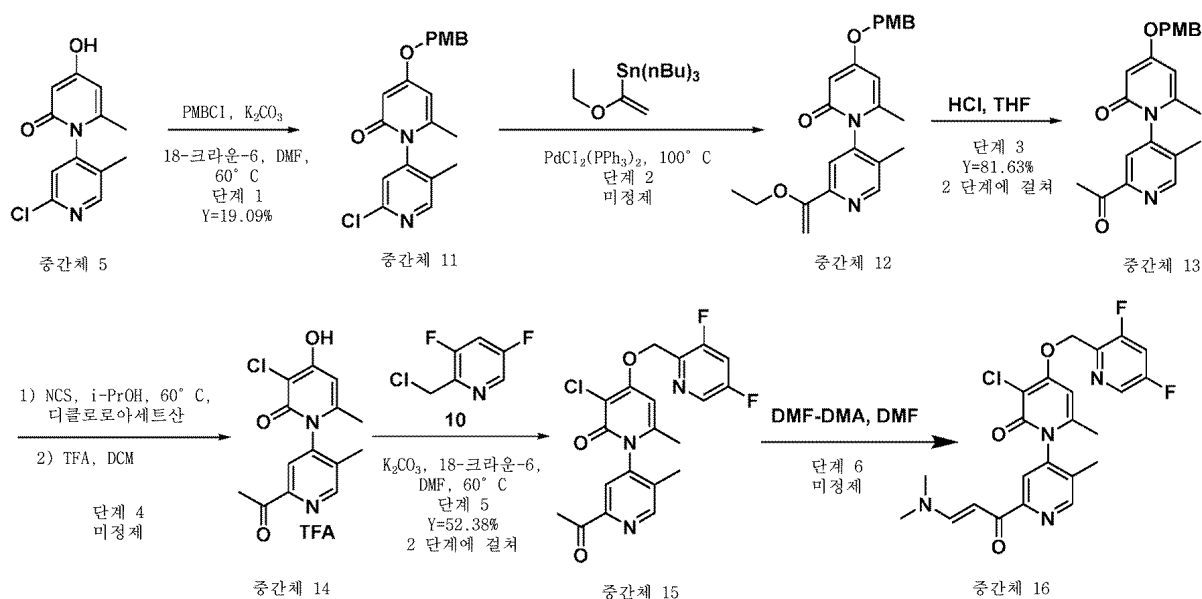
단계 2: 2'-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0724] DMF(450 mL) 중 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(42.00 g, 142.307 mmol, 1 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(46.55 g, 284.614 mmol, 2 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K_2CO_3 (98.34 g, 711.535 mmol, 5.00 당량)과 18-크라운-6(3.76 g, 14.231 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 반응 혼합물을 EA(1000 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(500 mL)과 염수(500 mL)로 세정한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(48.5 g, 80.72%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 424.0$.

[0725] **단계 3: 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0726] 2-프로판올(21 mL) 중 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(12 g, 28.421 mmol, 1 당량) 및 NCS(3.79 g, 28.421 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(1.2 mL, 2.870 mmol, 0.10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 2-프로판올로 세정하여 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(7.40 g, 57.02%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 457.9$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (ddd, $J = 10.0, 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.98 - 1.94 (m, 6H).

[0727] **중간체 11 내지 16**



[0728]

[0729] **단계 1: 2'-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:**

[0730] DMF(300 mL) 중 2'-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(85.00 g, 339.08 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 4-메톡시벤질 클로라이드(159.31 g, 1017.23 mmol, 3.00 당량), K_2CO_3 (187.45 g, 1356.31 mmol, 4.00 당량) 및 18-크라운-6(4.48 g, 16.95 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EA(1000 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(500 mL)과 염수(500 mL)로 세정한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(24 g, 19.09%)을 희백색 고체로 수득하였다. LC-MS:

(ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 371.0$.

[0731] 단계 2: 2'-(1-에톡시에테닐)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0732] 디옥산(200 mL) 중 2'-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(24.00 g, 64.72 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(28.05 g, 77.67 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에, Pd(PPh₃)₂Cl₂(2.27 g, 3.23 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA(100 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물 2'-(1-에톡시에테닐)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(32 g)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 407.1$.

[0733] 단계 3: 2'-아세틸-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0734] THF(200 mL) 중 2'-(1-에톡시에테닐)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(32 g, 78.72 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 농축 HCl(20 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 Na₂CO₃ 포화 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 10까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EA(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(200 mL)으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(20 g, 81.63%, 2단계)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 379.1$.

[0735] 단계 4: 2'-아세틸-3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0736] i-PrOH(100.00 mL) 중 2'-아세틸-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(19.00 g, 50.21 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(7.44 g, 55.72 mmol, 1.10 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 2,2-디클로로아세트산(0.39 g, 3.02 mmol, 0.06 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 냉각된 i-PrOH(10 mL)로 세정하였다. 생성된 고체를 DCM(100 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물에, 0℃에서 TFA(100 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O(50 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 2'-아세틸-3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(14 g, 미정제, TFA 염)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 293.0$.

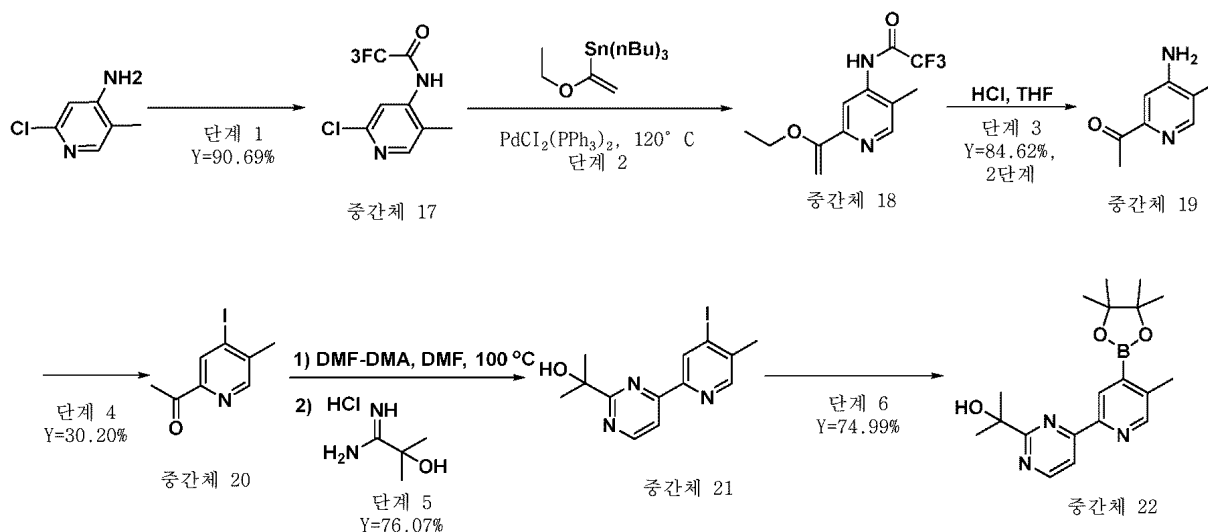
[0737] 단계 5: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0738] DMF(100.00 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온, TFA 염(14.00 g, 34.42 mmol, 1.00 당량), K₂CO₃(14.27 g, 103.25 mmol, 3.00 당량), 18-크라운-6(0.91 g, 3.44 mmol, 0.10 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(8.44 g, 51.60 mmol, 1.50 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(11 g, 52.38%, 2단계)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 420.0$.

[0739] 단계 6: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0740] DMF-DMA(50 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(11.00 g, 26.20 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다.

[0741] 중간체 17 내지 22



[0742]

[0743] 단계 1: N-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조:

[0744] DCM(100 mL) 중 2-클로로-5-메틸피리딘-4-아민(5.00 g, 35.07 mmol, 1.00 당량) 및 트리플루오로아세트산 무수물(14.73 g, 70.13 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 TEA(14.19 g, 140.26 mmol, 4.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(7.60 g, 90.69%)를 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=239.1.

[0745] 단계 2: N-(2-(1-에톡시비닐)-5-메틸피리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조:

[0746] 디옥산(100 mL) 중 N-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(7.50 g, 31.44 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄산(34.06 g, 94.30 mmol, 3.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 팔라듐 클로라이드; 비스(트리페닐포스핀)(1.10 g, 1.57 mmol, 0.05 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA(100 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=275.0.

[0747] 단계 3: 1-(4-아미노-5-메틸피리딘-2-일)에타논의 제조:

[0748] THF(120 mL) 중 N-[2-(1-에톡시에테닐)-5-메틸피리딘-4-일]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(11 g, 40.11 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 농축 HCl(10 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 Et₂O(8 x 200 mL)로 세정하였다. NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 수성층을 pH 8까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-아미노-5-메틸피리딘-2-일)에타논(4.00 g, 84.62%, 2단계)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=151.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0749] 단계 4: 1-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)에타논의 제조:

[0750] THF(50 mL) 중 1-(4-아미노-5-메틸피리딘-2-일)에타논(4.00 g, 26.64 mmol, 1.00 당량) 및 트리요오도메탄(31.46 g, 79.90 mmol, 3.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 tert-부틸니트라이트(5.49 g,

53.27 mmol, 2.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)에탄논(2.1 g, 30.20%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=261.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

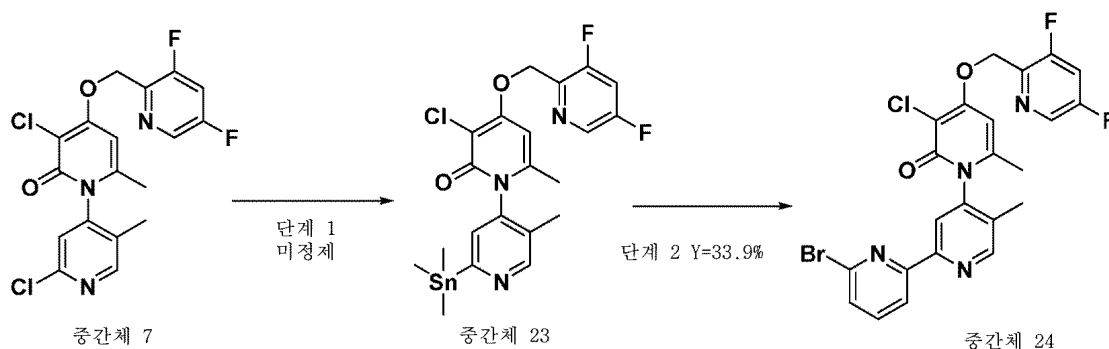
단계 5: 2-[4-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]프로판-2-올의 제조:

DMF-DMA(20 mL) 중 1-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)에탄논(2.00 g, 7.66 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF(20 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물에, 질소 분위기 하에서 2-히드록시-2-메틸프로판이마이드(1.17 g, 11.49 mmol, 1.50 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(150 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 150 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[4-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]프로판-2-올(2.07 g, 76.07%)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=355.9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

단계 6: 2-{4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]피리미딘-2-일}프로판-2-올의 제조:

디옥산(5 mL) 중 2-[4-(4-요오도-5-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]프로판-2-올(200 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(357 mg, 1.41 mmol, 2.50 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(dppf)Cl₂(16 mg, 0.03 mmol, 0.05 당량)와 KOAc(221 mg, 2.25 mmol, 4.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(25 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 25 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-{4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]피리미딘-2-일}프로판-2-올(150 mg, 74.99%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=274.1 (봉산의 질량 신호). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.62-8.66 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.36 (s, 12H).

중간체 24



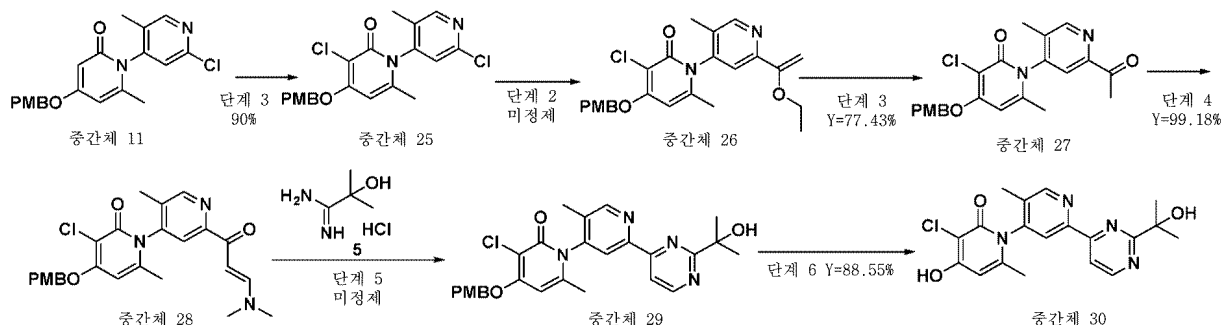
단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-올의 제조:

[0758] 1,4-디옥산(20 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.00 g, 2.42 mmol, 1.00 당량) 및 Sn_2Me_6 (6.36 g, 19.40 mmol, 8.00 당량)의 교반된 용액에, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (681 mg, 0.97 mmol, 0.40 당량)와 AsPh_3 (0.29 g, 0.97 mmol, 0.40 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하였다. 조합한 유기층을 KF 수용액(3 x 100 mL)으로 세정하고, 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(1.78 g)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542.3$.

[0759] **단계 2: 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0760] 1,4-디옥산(20 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.00 g, 3.70 mmol, 1.00 당량) 및 2,6-디브로모피리딘(2.63 g, 11.10 mmol, 3.00 당량)의 교반된 용액에, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.52 g, 0.74 mmol, 0.20 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(670 mg, 33.9%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.14, -120.17, -122.36, -122.39.

[0761] **중간체 25 내지 30**



[0762]

[0763] **단계 1: 2',3-디클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0764] i-PrOH(20.00 mL, 261.705 mmol, 19.41 당량) 중 2'-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5 g, 13.483 mmol, 1 당량) 및 2,2-디클로로아세트산(0.17 mL, 1.348 mmol, 0.1 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 NCS(1.80 g, 13.483 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 2',3-디클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(4.9 g, 90%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.1$.

[0765] **단계 2: 3-클로로-2'-(1-에톡시에테닐)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:**

[0766] 1,4-디옥산(55 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5 g, 12.33 mmol, 1.00 당량) 및 디부틸(1-에톡시에테닐)프로필스탄난(12.85 g, 37.01 mmol, 3.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.26 g, 0.37 mmol, 0.03 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하

에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 441.1$.

[0767] 단계 3: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0768] THF(200 mL) 중 3-클로로-2'-(1-에톡시에테닐)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (4.00 g, 9.07 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 HCl(4 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염수(2×200 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.90 g, 77.43%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 413.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0769] 단계 4: 3-클로로-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0770] DMF-DMA(25 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.90 g, 7.02 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (3.26 g, 99.18%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 470.1$.

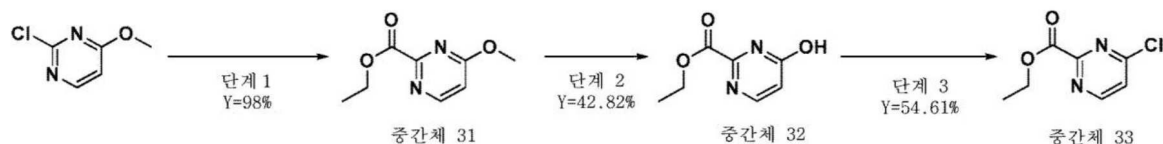
[0771] 단계 5: 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0772] IPA(33 mL) 중 3-클로로-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.30 g, 7.05 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (2.92 g, 21.15 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(1.95 g, 14.10 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염수(2×200 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 507.0$.

[0773] 단계 6: 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0774] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.70 g, 7.29 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 TFA(15 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염수(2×200 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.50 g, 88.55%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 387.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (br, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

[0775] 중간체 31 내지 33



[0776]

[0777] 단계 1: 에틸 4-메톡시피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0778]

EtOH(6.00 L) 중 2-클로로-4-메톡시피리미딘(100.00 g, 691.75 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 압력 탱크 내 Et₃N(140.00 g, 1383.50 mmol, 2.00 당량)과 Pd(dppf)Cl₂(10.00 g, 13.66 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 2분 동안 퍼징한 후, 100℃에서 12시간 동안 일산화탄소를 이용하여 50 atm까지 가압하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-메톡시피리미딘-2-카르복실레이트(123.50 g, 98.00%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 183.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

[0779]

단계 2: 에틸 4-히드록시피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0780]

MeCN(1.00 L) 중 에틸 4-메톡시피리미딘-2-카르복실레이트(83.50 g, 458.34 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 TMSI(262 mL, 1833.36 mmol, 4.00 당량)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM(500 mL)에 재용해시킨 후, 감압 하에서 농축시켰다. 상기 단계들을 3회 반복하였다. 잔류물을 헥산(800 mL)으로 분쇄하여 정제하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 에틸 4-히드록시피리미딘-2-카르복실레이트(33.00 g, 42.82%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 169.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0781]

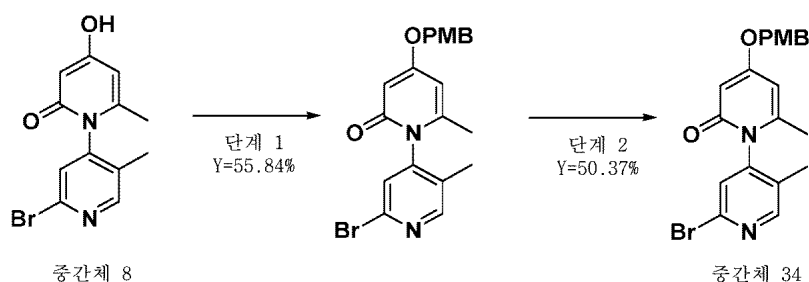
단계 3: 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0782]

DCE(1.20 L) 중 에틸 4-히드록시피리미딘-2-카르복실레이트(33.00 g, 196.25 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 POCl₃(73 mL, 785.00 mmol, 4.00 당량)를 2시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 추가로 밤새 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 0℃에서 물/얼음(600 mL)을 첨가하여 반응을 켜치하였다. Na₂CO₃ 포화 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 7 내지 8까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 800 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 800 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트(20.00 g, 54.61%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 187.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

[0783]

중간체 34



[0784]

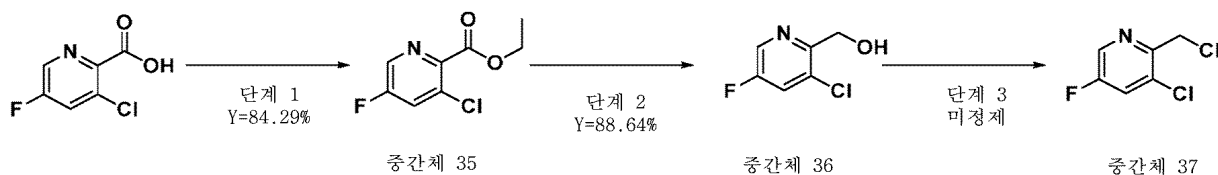
[0785] 단계 1: 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0786] DMF(50 mL) 중 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(7.00 g, 23.72 mmol, 1.00 당량)의 용액에, PMBCl(11.14 g, 71.15 mmol, 3.00 당량), K₂CO₃(13.11 g, 94.872 mmol, 4.00 당량) 및 18-크라운-6(310 mg, 1.19 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EA(500 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(200 mL)과 염수(200 mL)로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.5 g, 55.84%)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =415.0/417.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.12 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.85 (s, 3H).

[0787] 단계 2: 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0788] IPA(20 mL) 중 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.50 g, 13.24 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(1.95 g, 14.57 mmol, 1.10 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 2,2-디클로로아세트산(100 mg, 0.80 mmol, 0.06 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과로 침전된 고체를 수집하여 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3 g, 50.37%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =451.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

[0789] 중간체 35 내지 37



[0790]

[0791] 단계 1: 에틸 3-클로로-5-플루오로피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0792] EtOH(100 mL) 중 3-클로로-5-플루오로피리딘-2-카르복실산(4.50 g, 25.63 mmol, 1.00 당량)의 용액을 아이스 배스를 이용하여 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 0℃에서 SOCl₂(6.13 g, 51.53 mmol, 2.01 당량)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 3-클로로-5-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(4.40 g, 84.29%)를 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =203.9.

[0793] 단계 2: (3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메탄올의 제조:

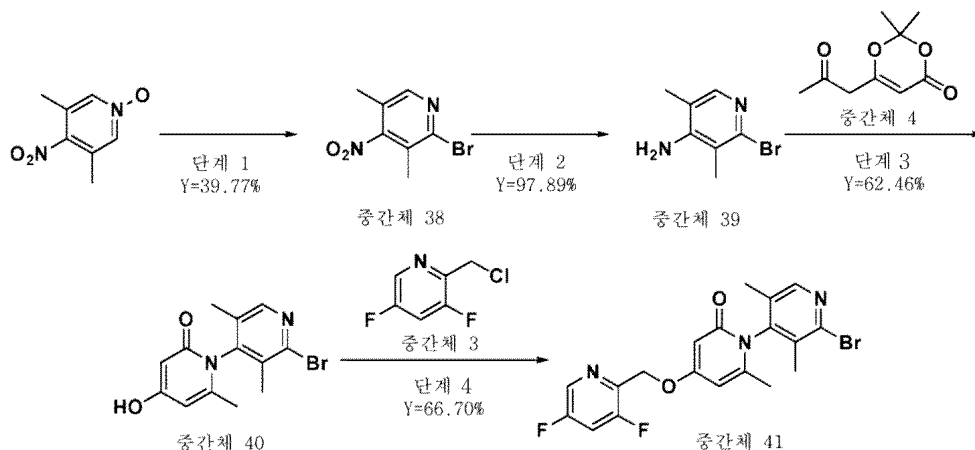
[0794] EtOH(30 mL) 중 에틸 3-클로로-5-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(2.10 g, 10.31 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 NaBH₄(0.98 g, 25.90 mmol, 2.51 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키펅하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 EtOH을 제거한 후, EA(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 (3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메탄올(2 g, 95.24%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =162.0.

[0795] 단계 3: 3-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘의 제조:

[0796] DCM(30 mL) 중 (3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메탄올(2.10 g, 12.99 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질

소 분위기 하 0℃에서 DMF(0.1 mL, 1.30 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서, SOCl_2 (2.3 mL, 32.49 mmol, 2.50 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 3-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘(2.00 g, 미정제)을 황갈색 오일로 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 179.90$.

[0797] **중간체 38 내지 41**



[0798]

[0799] **단계 1: 2-브로모-3,5-디메틸-4-니트로피리딘의 제조:**

[0800] DCE(100 mL) 중 3,5-디메틸-4-니트로피리딘-1-올(5.00 g, 29.38 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 POBr_3 (12.64 g, 44.07 mmol, 1.50 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 0℃에서 Na_2CO_3 포화 수용액을 이용하여 잔류물을 pH 10까지 염기성으로 만들었다. 반응액을 실온에서 물(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-3,5-디메틸-4-니트로피리딘(5.40 g, 39.77%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.1/233$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0801] **단계 2: 2-브로모-3,5-디메틸피리딘-4-아민의 제조:**

[0802] EtOH(60 mL) 중 2-브로모-3,5-디메틸-4-니트로피리딘(5.40 g, 23.37 mmol, 1.00 당량), Fe(2.61 g, 46.74 mmol, 5.00 당량) 및 CaCl_2 (12.97 g, 116.86 mmol, 5.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에탄올(500 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(500 mL)에 용해시켰다. EtOAc 층을 Na_2CO_3 포화 수용액(2 x 300 mL)으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 2-브로모-3,5-디메틸피리딘-4-아민(4.60 g, 97.89%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201.0/203.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[0803] **단계 3: 2'-브로모-4-히드록시-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

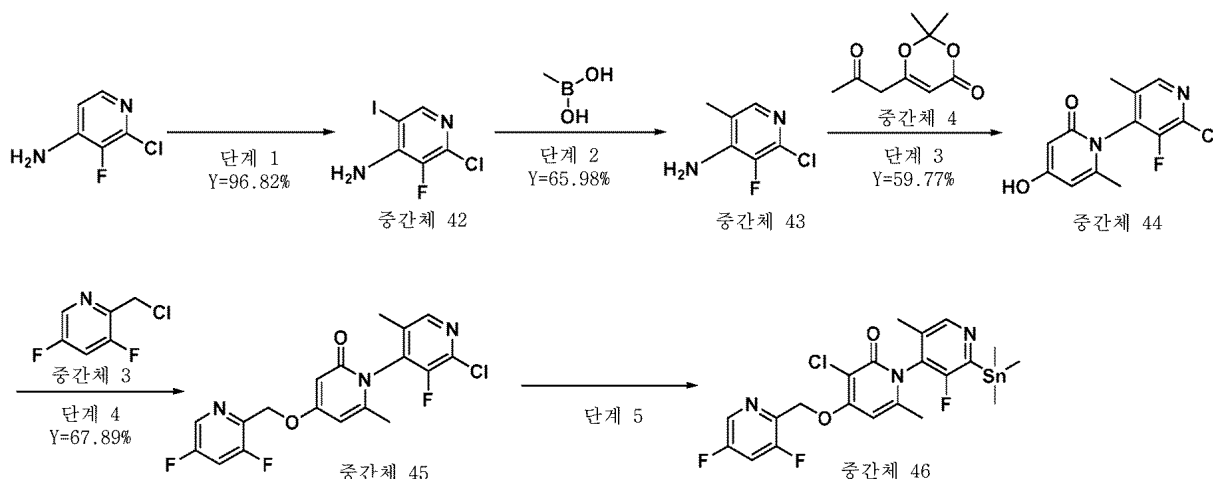
[0804] 디옥산(15 mL) 중 2-브로모-3,5-디메틸피리딘-4-아민(2.30 g, 11.43 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(2.11 g, 11.43 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 90℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 상기 혼합물에, 0℃에서 H_2SO_4 (1.12 g, 11.43 mmol, 1.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2'-브로모-4-히드록시-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온을 수득하였다.

2-온(1.70 g, 62.46%)을 황갈색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 309.2/311.2$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

[0805] 단계 4: 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0806] DMF(15 mL) 중 2'-브로모-4-히드록시-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.70 g, 5.49 mmol, 1.00 당량), 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.35 g, 8.24 mmol, 1.50 당량), 18-크라운-6(0.15 g, 0.55 mmol, 0.10 당량) 및 K_2CO_3 (3.04 g, 21.99 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 잔류물을 EA(400 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(3 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.60 g, 66.70%)을 황녹색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 436.2/438.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.26 (d, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

[0807] 중간체 42 내지 56



[0808] 단계 1: 2-클로로-3-플루오로-5-요오도피리딘-4-아민의 제조:

[0809] CH_3CN (150 mL) 중 2-클로로-3-플루오로피리딘-4-아민(5.00 g, 34.11 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 NIS(9.21 g, 40.94 mmol, 1.20 당량)와 4-메틸벤젠-1-설폰산 수화물(0.32 g, 1.70 mmol, 0.05 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(300 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 150 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2-클로로-3-플루오로-5-요오도피리딘-4-아민(9.00 g, 96.82%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 272.9$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 6.69 (s, 2H).

[0811] 단계 2: 2-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘-4-아민의 제조:

[0812] 톨루엔(200 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 2-클로로-3-플루오로-5-요오도피리딘-4-아민(9.00 g, 33.03 mmol, 1.00 당량) 및 메틸보론산(3.95 g, 66.06 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Cs_2CO_3 (16.14 g, 49.55 mmol, 1.50 당량), PCy_3 (0.46 g, 1.65 mmol, 0.05 당량) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.37 g, 1.65 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(500 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조

시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘-4-아민(3.50 g, 65.98%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =161.00. ¹H NMR (300 Mhz, 클로로포름-d) δ 7.75 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

[0813] 단계 3: 2'-클로로-3'-플루오로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0814] 1,4-디옥산(100 mL) 중 2-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘-4-아민(3.00 g, 18.68 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(6.88 g, 37.36 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 H₂SO₄(1.83 g, 18.68 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(200 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 헥산(200 mL)으로 분쇄하여 추가로 정제하여 2'-클로로-3'-플루오로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.00 g, 59.77%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+ H, m/z): [M+H]⁺ =269.1. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

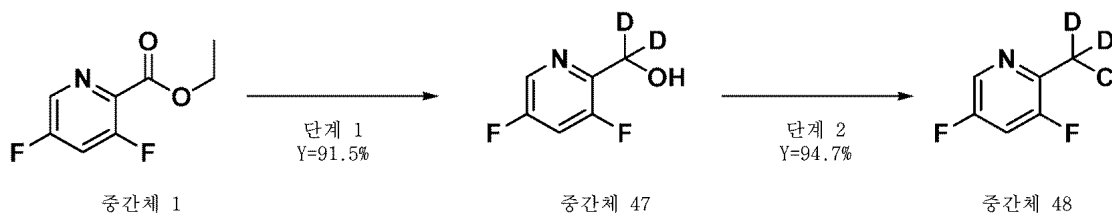
[0815] 단계 4: 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0816] DMF(60 mL) 중 2'-클로로-3'-플루오로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.00 g, 7.44 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.83 g, 11.16 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Cs₂CO₃(7.28 g, 22.33 mmol, 3.00 당량)과 18-크라운-6(196.7 mg, 0.74 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(150 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.00 g, 67.89%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =396.1. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.27 (d, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0817] 단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0818] 디옥산(8 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.16 mmol, 1.00 당량) 및 Sn₂Me₆(761.56 mg, 2.32 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(163.15 mg, 0.23 mmol, 0.20 당량)와 AsPh₃(71.18 mg, 0.23 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =560.0.

[0819] 중간체 47 및 48



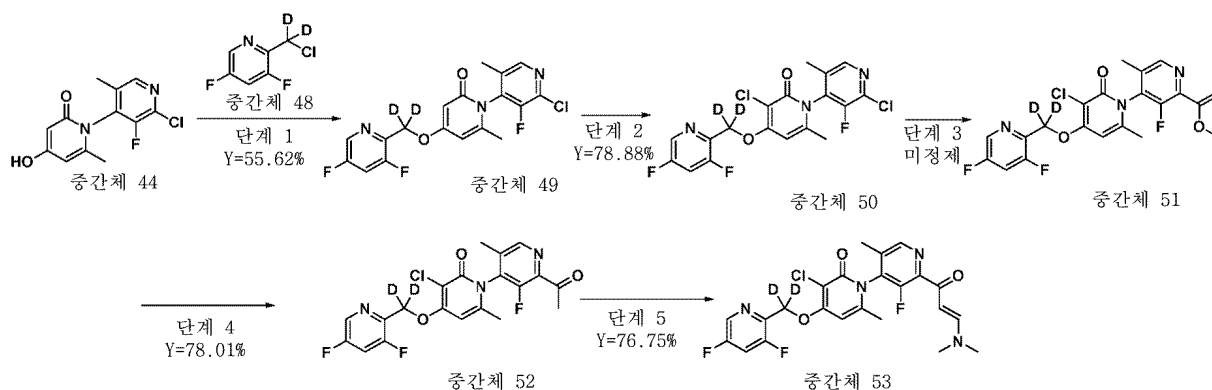
[0820]

[0821] 단계 1: (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄-d2-올의 제조:

[0822] CD₃OD(500 mL) 및 THF(1000 mL) 중 에틸 5-클로로-3-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(500.00 g, 2671.71 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 공기 하 0℃에서 NaBD₄(111.84 g, 2671.71 mmol, 1.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 D₂O(200 mL)를 첨가하여 생성된 혼합물을 채팅하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(2000 mL)로 희석하고, 물(2000 mL)과 염수(2000 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄-d2-올 메탄올(360.00 g, 91.5%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=148.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 5.37 (s, 1H).

[0823] 단계 2: 2-(클로로메틸-d2)-3,5-디플루오로피리딘의 제조:

[0824] DCM(1000 mL) 중 (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄-d2-올(300.00 g, 2039.13 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 DMF(14.91 g, 203.91 mmol, 0.10 당량)와 SOCl₂(606.44 g, 5097.84 mmol, 2.50 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 2-(클로로메틸-d2)-3,5-디플루오로피리딘(320.00 g, 94.7%)을 황색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=166.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H).

[0825] 중간체 49 내지 53**[0826]****[0827] 단계 1: 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0828] DMF(60 mL) 중 2'-클로로-3'-플루오로-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.70 g, 6.32 mmol, 1.00 당량) 및 2-[클로로(2H2)메틸]-3,5-디플루오로피리딘(1.57 g, 9.49 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Cs₂CO₃(6.18 g, 18.98 mmol, 3.00 당량)과 18-크라운-6(0.17 g, 0.63 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(150 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g, 55.62%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=398.1.

[0829] 단계 2: 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0830] i-PrOH
2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.4

0 g, 3.52 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(0.61 g, 4.57 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 디클로로아세트산(0.05 g, 0.35 mmol, 0.10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.2 g, 78.88%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=432.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

[0831] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[0832] 디옥산(24.00 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.20 g, 2.77 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(2.01 g, 5.55 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.10 g, 0.14 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺= 468.1.

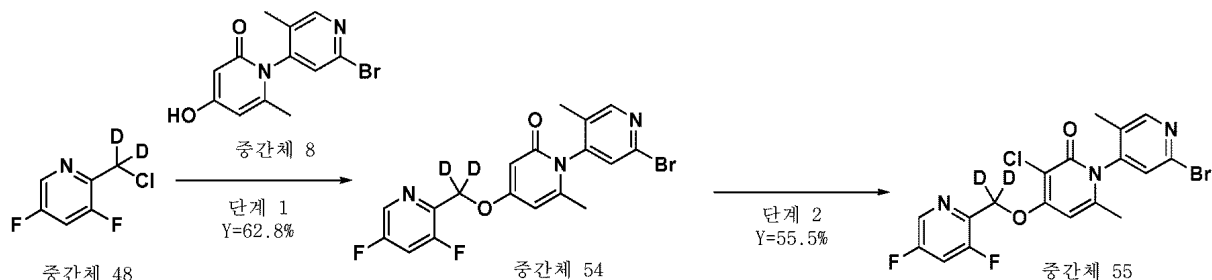
[0833] 단계 4: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0834] 상기 혼합물을 1,4-디옥산(80 mL)으로 희석한 후, 0℃에서 HCl(0.94 g, 25.65 mmol, 10.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 8까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(880 mg, 78.01%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 440.20.

[0835] 단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0836] DMF-DMA(6 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(880 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 헥산(3 x 2 mL)으로 세정하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(760 mg, 76.75%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 495.1.

[0837] 중간체 54 및 55



[0838]

[0839] 단계 1: 2'-브로모-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의

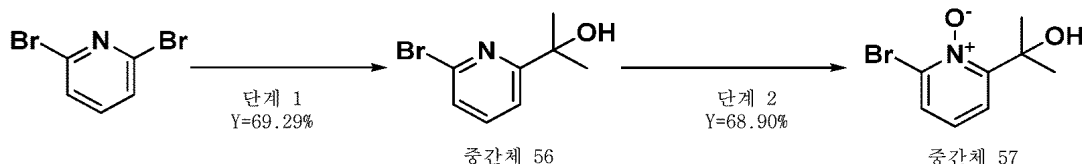
제조:

DMF(200 mL) 중 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100.00 g, 338.82 mmol, 1.00 당량), 18-크라운-6(5.37 g, 3.00 mmol, 0.40 당량) 및 K₂CO₃(42.14 g, 304.94 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 2-(클로로메틸-d2)-3,5-디플루오로피리딘(27.75 g, 152.47 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 500 mL)로 세정하였다. 여과액을 EA(3000 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염수(3 x 2000 mL)와 물(5 x 2000 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O(3 x 250 ml)로 분쇄하여 정제하고, 감압 하에서 건조시켜 2'-브로모-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(90 g, 62.8%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 424.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (ddd, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

단계 2: 2'-브로모-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

IPA(500 mL) 중 2'-브로모-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (100.00 g, 235.71 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(37.77 g, 282.85 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 2,2-디클로로아세트산(3.04 g, 23.57 mmol, 0.10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 냉각된 IPA(4 x 30 mL)로 세정하여 2'-브로모-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60.00 g, 55.5%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 458.0. ¹H NMR 300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 1.96 (s, 6H).

중간체 56 및 57



단계 1: 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올의 제조:

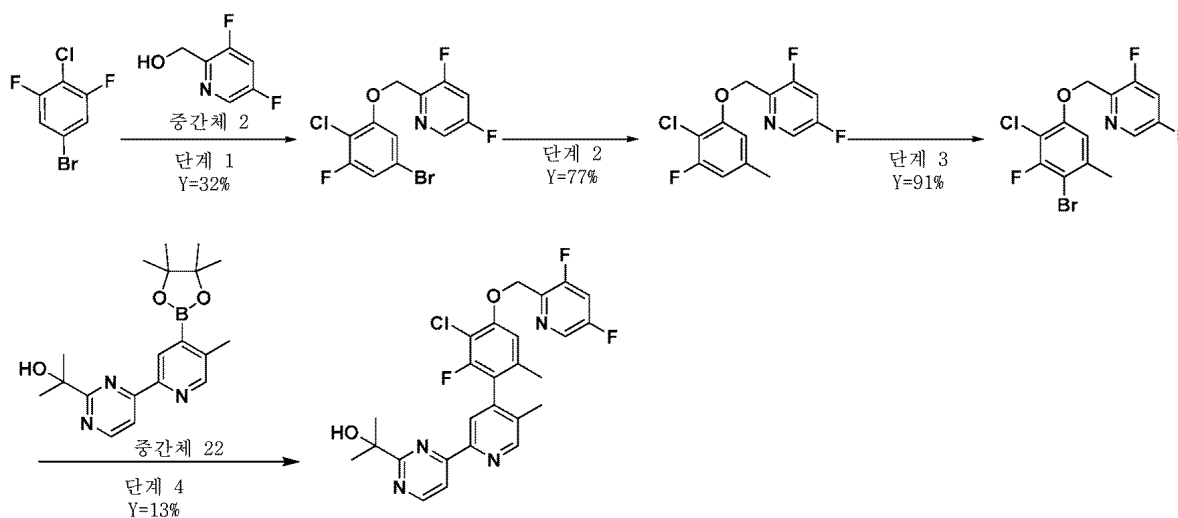
톨루엔(50 mL) 중 2,6-디브로모피리딘(25.00 g, 105.53 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -50℃에서 n-BuLi(46.43 mL, 116.08 mmol, 1.10 당량, THF 중 2.5 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -50℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, -50℃에서 아세톤(9.19 g, 158.29 mmol, 1.5 당량)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -50℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. -10℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올(15.80 g, 69.29%)을 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=216.2/218.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 5.33 (s, 1H), 1.43 (s, 6H).

단계 2: 2-브로모-6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-1-옴-1-올레이트의 제조:

DCM(50 ml) 중 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올(5.00 g, 23.14 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 m-CPBA(11.98 g, 69.42 mmol, 3.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-1-옴-1-올레이트(3.70 g, 68.90%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H,

m/z): $[M+H]^+ = 232.3/234.3$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.70 - 6.04 (m, 1H), 1.58 (s, 6H).

[0849] 실시예 1



실시예 1

[0850]

[0851] 단계 1: 2-(5-브로모-2-클로로-3-플루오로페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘의 제조:

[0852] DMF(100 mL) 중 5-브로모-2-클로로-1,3-디플루오로벤젠(6.00 g, 26.38 mmol, 1.00 당량), (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄올(3.83 g, 26.38 mmol, 1.00 당량), 18-크라운-6(0.70 g, 2.64 mmol, 0.10 당량) 및 K_2CO_3 (10.94 g, 79.15 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2-(5-브로모-2-클로로-3-플루오로페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(3.00 g, 32%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 351.9/353.9$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, 1H), 8.07 (td, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.41 (d, 2H).

[0853] 단계 2: 2-(2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘의 제조:

[0854] 디옥산: H_2O =10:1(100 mL) 중 2-(5-브로모-2-클로로-3-플루오로페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(3.00 g, 8.51 mmol, 1.00 당량), 메틸보론산(0.76 g, 12.77 mmol, 1.50 당량), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (313 mg, 0.43 mmol, 0.05 당량) 및 K_2CO_3 (3.53 g, 25.53 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2-(2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.90 g, 77%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 288.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.30 (d, 2H), 2.32 (s, 3H).

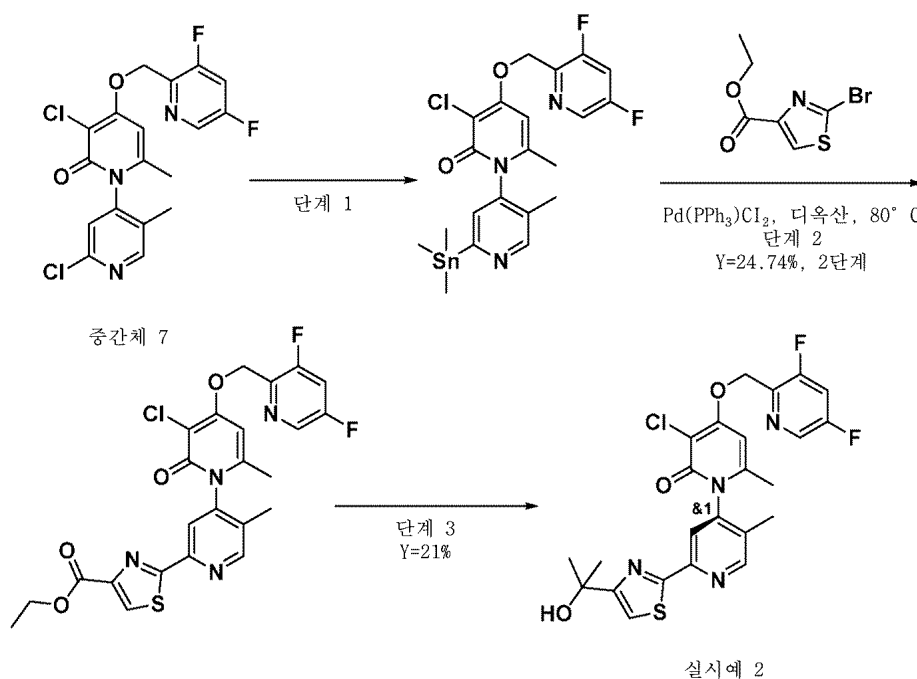
[0855] 단계 3: 2-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘의 제조:

[0856] MeCN 중 2-(2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.30 g, 4.52 mmol, 1.00 당량) 및 NBS(804 mg, 4.52 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.50 g, 91%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 365.9/367.9$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.36 (d, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0857] 단계 4: 3-(5-클로로-4-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리미딘-1-일)-N-메톡시-N,4-디메틸벤즈아미드의 제조:

[0858] 디옥산:H₂O=20:1(1 mL) 중 2-[4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]피리미딘-2-일]프로판-2-올(50 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량), 2-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘(62 mg, 0.17 mmol, 1.20 당량), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.01 mmol, 0.10 당량) 및 Cs₂CO₃(138 mg, 0.42 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 2-[4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-플루오로-6-메틸페닐}-5-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]프로판-2-올(50 mg, 미정제)을 회백색 고체로 수득하였다. 미정제 생성물(50 mg)을 Prep-HPLC로 정제하고, 순수한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 2-[4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-플루오로-6-메틸페닐}-5-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]프로판-2-올(13 mg, 13%)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=515.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (td, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.52 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -115.32, -120.15, -122.47.

[0859] 실시예 2



[0860]

[0861] 단계 1: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0862] 디옥산(10 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량) 및 헥사메틸디스탄난(477 mg, 1.46 mmol, 1.20 당량)의 혼합물에, 질소 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(170 mg, 0.24 mmol, 0.20 당량)와 AsPh₃(74 mg, 0.24 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=542.1.

[0863] 단계 2: 에틸 2-(3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트의 제조:

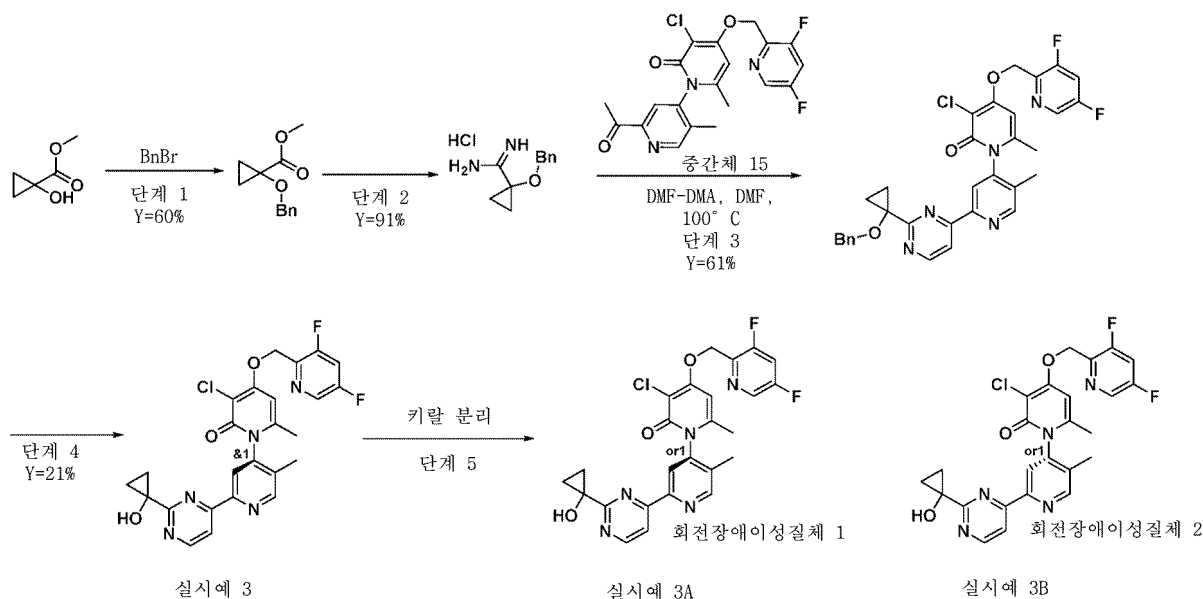
[0864] 상기 마지막 단계의 반응 혼합물에, 질소 하 실온에서 에틸 2-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(432.59 mg, 1.833 mmol, 1.50 당량)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂(170 mg, 0.24 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 먼저 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(210 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물(210

mg)을 Prep-HPLC로 추가로 정제하고, 순수한 분획을 농축시켜 에틸 2-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(160 mg, 24.74%, 2단계)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =533.1.

[0865] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-1,3-티아졸-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0866] THF(5 mL) 중 에틸 2-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(100 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에, 질소 하 0℃에서 CH_3MgBr (0.6 mL, 0.56 mmol, 3.00 당량)을 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. MeOH(1 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 바로 정제하고, 순수한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-1,3-티아졸-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(20.3 mg, 21%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =518.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -122.34.

[0867] 실시예 3 및 실시예 3A 및 실시예 3B



[0868] 단계 1: 메틸 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복실레이트의 제조:

[0870] DMF(20 mL) 중 메틸 1-히드록시시클로프로판-1-카르복실레이트(3.00 g, 25.84 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 0℃에서 NaH(0.93 g, 38.75 mmol, 1.50 당량, 60 중량%)으로 30분 동안 처리한 후, 0℃에서 벤질 브로마이드(8.84 g, 51.67 mmol, 2.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS와 TLC로 모니터링하였다. 0℃에서 물/얼음(150 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(1 x 150 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복실레이트(3.20 g, 60%)를 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 - 7.23 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 4H).

[0871] 단계 2: 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복스이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[0872] 톨루엔(20 mL, 188.00 mmol, 38.77 당량) 중 NH_4Cl (2.50 g, 46.74 mmol, 9.64 당량)의 교반된 혼합물에, 질소

분위기 하 0℃에서 트리메틸알루미늄(19.25 mL, 534.09 mmol, 110.15 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔(10 mL) 중 메틸 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복실레이트(1.00 g, 4.85 mmol, 1.00 당량)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 MeOH(10 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(5 x 20 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복시이미다미드 히드록로라이드(1.00 g, 91%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 191.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, 4H), 7.56 - 7.23 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 1.48 (s, 4H).

[0873] **단계 3: 2'-[2-[1-(벤질옥시)시클로프로필]피리미딘-4-일]-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0874] DMF-DMA(5 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 상기 혼합물에, IPA(5 mL) 중 1-(벤질옥시)시클로프로판-1-카르복시이미다미드 히드록로라이드(324 mg, 1.43 mmol, 3.00 당량) 및 K_2CO_3 (395 mg, 2.86 mmol, 6 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(PE/EA=1:3)로 정제하여 2'-[2-[1-(벤질옥시)시클로프로필]피리미딘-4-일]-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(185 mg, 65%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 602.2$.

[0875] **단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0876] 톨루엔(10 mL) 중 2'-[2-[1-(벤질옥시)시클로프로필]피리미딘-4-일]-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 0.25 mmol, 1.00 당량) 및 $AlCl_3$ (199 mg, 1.49 mmol, 6.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM:MeOH=5:1(3 x 10 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을 Prep-HPLC로 정제하고, 순수한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(26.3 mg, 21%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 511.85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 - 8.84 (m, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14 -122.34.

[0877] **단계 5: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[0878] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(30 mg, 0.059 mmol, 1.00 당량)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하였다. 순수한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(이성질체 1, 13.6 mg, ee%=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(이성질체 2, 11.8 mg, ee%=99.8%)을 백색 고체로 수득하였다.

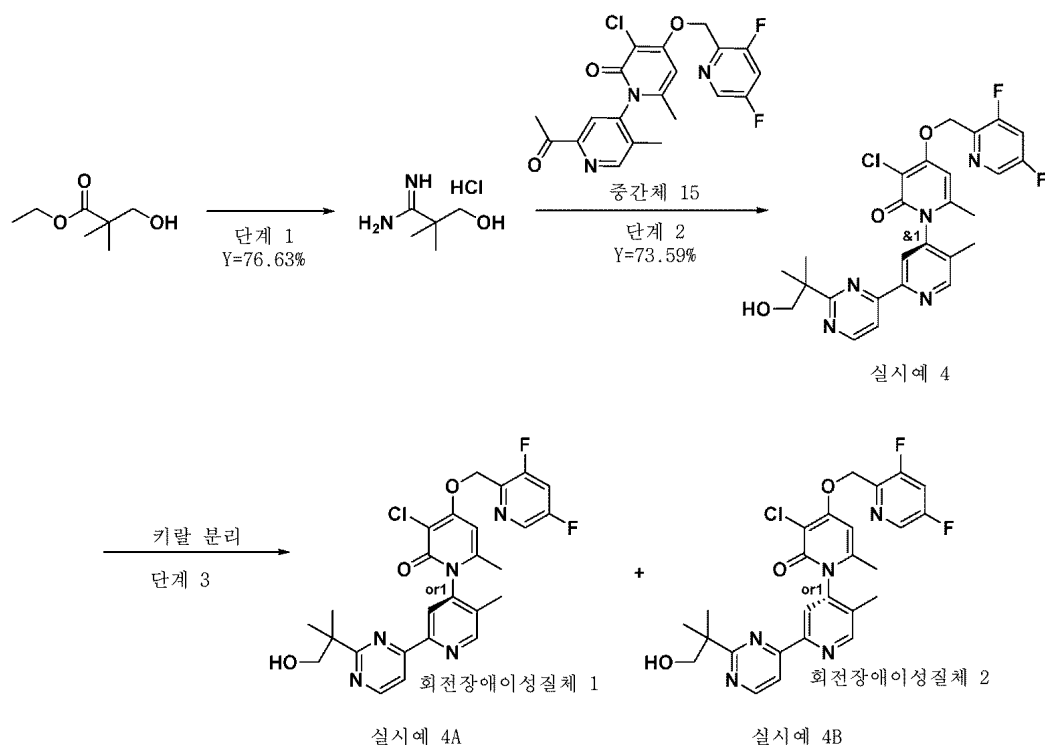
[0879] **실시예 3A(이성질체 1):**

[0880] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 511.80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 - 8.83 (m, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (td, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (d, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -122.35.

[0881] 실시예 3B(이성질체 2):

[0882] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 511.80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 - 8.83 (m, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (td, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (d, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -122.35.

[0883] 실시예 4, 4A, 4B



[0884]

[0885] 단계 1: 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[0886] 톨루엔(40 mL) 중 NH_4Cl (9.15 g, 171.02 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0°C에서 AlMe_3 (85.51 mL, 톨루엔 중 2 M, 171.02 mmol, 5.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 에틸 3-히드록시-2,2-디메틸프로파노에이트(5.00 g, 34.20 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 MeOH(30 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(500 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(30 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(15 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(4 g, 미정제)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 5.43 (t, 1H), 3.48 (d, 2H), 1.18 (s, 6H).

[0887]

단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0888]

DMF-DMA(6 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 0.95 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온에 이르게 하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(550 mg)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. IPA(20 mL) 중 상기 미정제 생성물의 용액에, 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드, HCl 염(1.80 g, 미정제물 2, 11.58 mmol, 10.00 당량)과 K_2CO_3 (1.60 g, 11.58 mmol, 10.00 당량)을 첨가한 후, 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링

하였다. 생성된 혼합물을 실온에 이르게 하고, EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 73.59%)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528.25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.73 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.35 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.14, -122.31, -122.336.

[0889] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0890] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(65 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 4A, 18 mg, ee%=99.5%)과 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 4B, 23 mg, ee%=99.4%)을 백색 고체로 수득하였다.

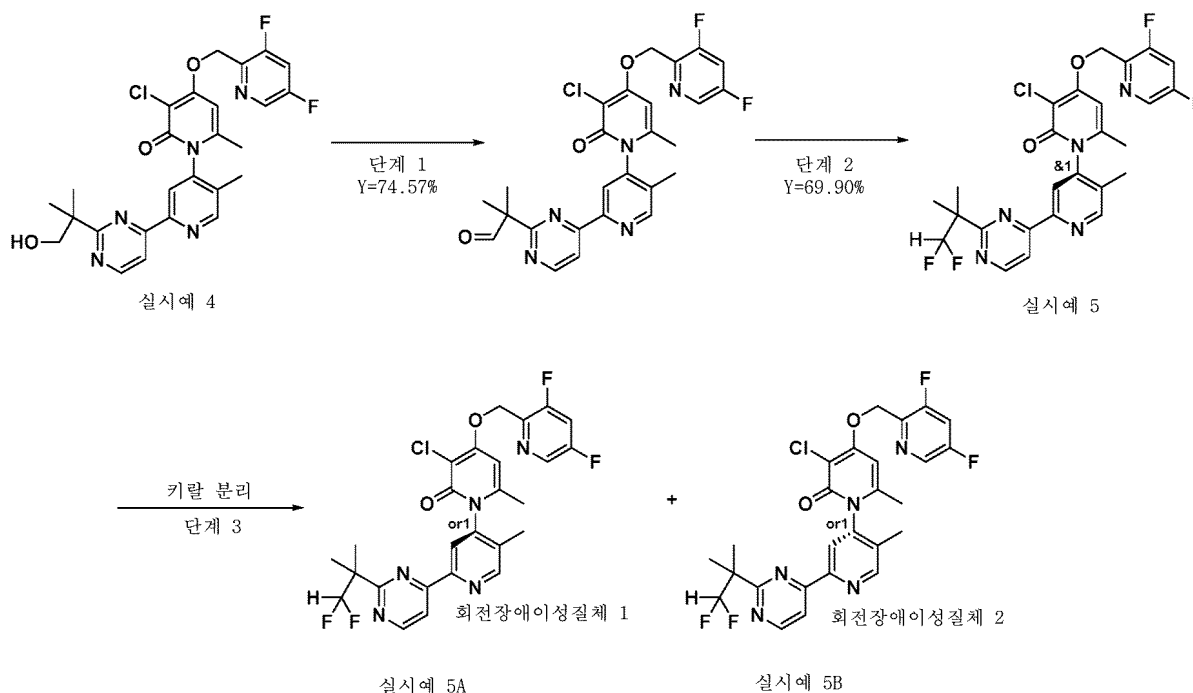
[0891] 실시예 4A:

[0892] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 3.73 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.06, -120.08, -122.20, -122.22.

[0893] 실시예 4B:

[0894] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.62 (t, 1H), 3.72 (d, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.03, -120.05, -122.11, -122.13.

[0895] 실시예 5, 5A, 5B



[0896]

[0897]

단계

1:

2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로판알의 제조:

[0898]

DCM(10 mL) 중 Dess-Martin(422 mg, 1.00 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 DCM(5 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(350 mg, 0.66 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO_3 포화 용액(3 x 100 mL)으로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로판알(260 mg, 74.57%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.2$.

[0899]

단계 2: 3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0900]

DCE(10 mL) 중 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로판알(260 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 BAST(547 mg, 2.47 mmol, 5.00 당량)를 적가한 후, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온에 이르게 하고, EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(195 mg, 69.90%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (d, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.13, -122.29, -122.31, -128.77.

[0901]

단계 3: rel-3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-

일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0902]

라세미체 3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(135 mg)을 Prep-키탈 HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 5A, 53 mg, ee%=100%)과 rel-3-클로로-2'-[2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 5B, 50 mg, ee%=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0903]

실시예 5A:

[0904]

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 6.98 - 6.54 (m, 2H), 5.50 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.29, -122.31, -128.77.

[0905]

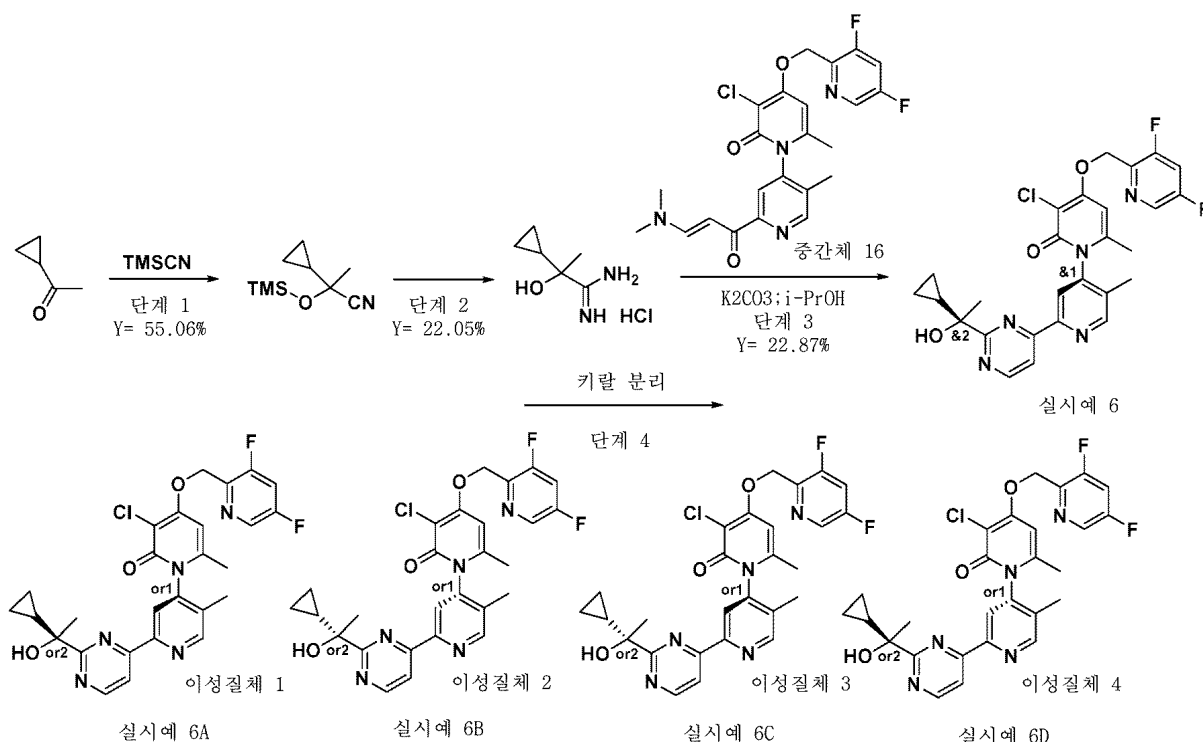
실시예 5B:

[0906]

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 6.95 - 6.55 (m, 2H), 5.50 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.14, -122.28, -122.31, -128.77.

[0907]

실시예 6, 6A, 6B, 6C, 6D



[0908]

단계 1: 2-시클로프로필-2-[(트리메틸실릴)옥시]프로판나트릴의 제조:

[0909]

[0910]

THF(150 mL) 중 시클로프로필 메틸 케톤(10.00 g, 118.90 mmol, 1.00 당량) 및 트리메틸실릴 시아니드(14.15 g, 142.60 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 ZnI₂(1.90 g, 5.90 mmol, 0.05 당량)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-시클로프로필-2-

[(트리메틸실릴)옥시]프로판나이트릴(12.00 g, 55.06%)을 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 1.65 (s, 3H), 1.25 - 1.11 (m, 1H), 0.70 - 0.49 (m, 4H), 0.24 (s, 9H).

[0911] 단계 2: 메틸 2-카르바미도일-2,2-디메틸아세테이트 HCl 염의 제조:

[0912] MeOH(30 mL) 중 메틸 2-시아노-2,2-디메틸아세테이트(12.00 g, 94.40 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 HCl(236 mL, 944.0 mmol, 10.00 당량, CH₃OH 중 4 M)을 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. CH₃OH(30.00 mL) 중 상기 혼합물에, 0°C에서 NH₃ 용액(470 mL, 1.88 mol, 20.00 당량, CH₃OH 중 4 M)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. EtOH(30 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(2 x 30 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O(3 x 20 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 메틸 2-카르바미도일-2,2-디메틸아세테이트 HCl 염(3 g, 22.05%)을 황색 반고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 129.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.94 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 - 1.24 (m, 1H), 0.58 - 0.30 (m, 4H).

[0913] 단계 3: 3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0914] i-PrOH(1 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(50 mg, 0.10 mmol, 1.00 당량) 및 2-시클로프로필-2-히드록시프로판이마미드, HCl 염(108 mg, 0.84 mmol, 8.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(291 mg, 2.10 mmol, 20.00 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 5 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(13.0 mg, 22.87%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 539.90. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (dd, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.92 (d, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (d, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 0.48 - 0.37 (m, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 2H), 0.17 - 0.11 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -122.30.

[0915] 단계 4: rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온, rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온, rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0916] 라세미체 3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 첫 번째 용리된 피크(80 mg, 실시예 6A 및 6B)와 두 번째 용리된 피크(80 mg, 실시예 6C 및 6D)를 얻었다.

[0917] 첫 번째 용리된 피크를 Prep-키랄-HPLC로 추가로 분리하여 rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 6A, 29.3 mg, ee = 95.3%)과 rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 6B, 32.3 mg, ee = 98.7%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0918] 실시예 6A:

[0919] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 539.90. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.11 (td, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 0.49 - 0.46 (m, 1H), 0.41 - 0.37 (m, 2H), 0.13 - 0.12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.30, -122.33.

[0920] 실시예 6B:

[0921] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (td, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 0.49 - 0.46 (m, 1H), 0.41 - 0.37 (m, 2H), 0.13 - 0.12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.31, -122.33.

[0922] 상기 두 번째 용리된 피크를 Prep-키랄-HPLC로 추가로 분리하여 rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 6C, 28.0 mg, ee = 99.5%)과 rel-3-클로로-2'-[2-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 6D, 28.8 mg, ee = 95.1%)을 백색 고체로 수득하였다.

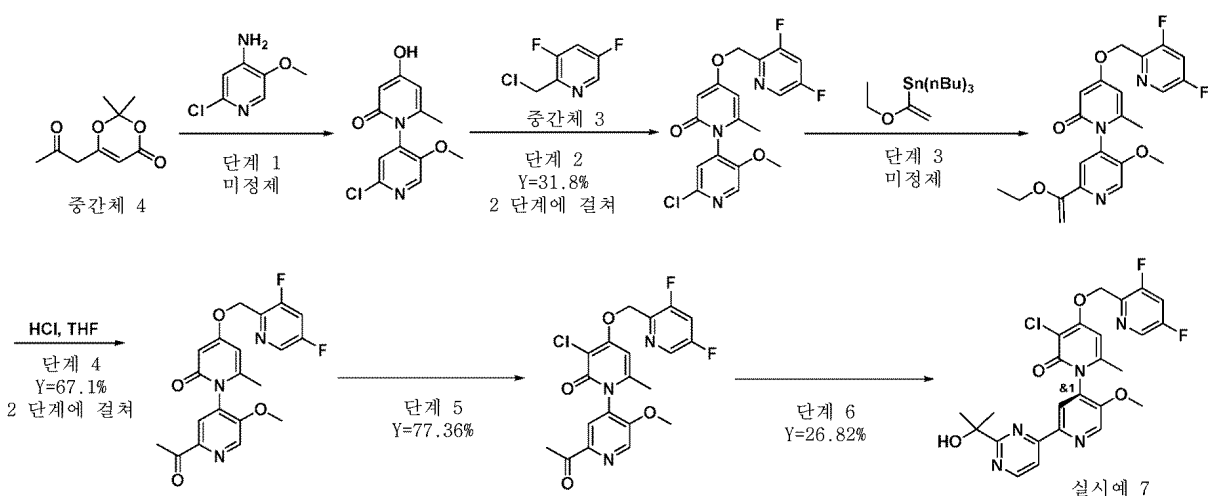
[0923] 실시예 6C:

[0924] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (td, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.48 - 0.44 (m, 1H), 0.40 - 0.38 (m, 2H), 0.13 - 0.12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.32, -122.34.

[0925] 실시예 6D:

[0926] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (td, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 0.50 - 0.48 (m, 1H), 0.39 - 0.34 (m, 2H), 0.13 - 0.12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.31, -122.33.

[0927] 실시예 7



[0928]

[0929] 단계 1: 2'-클로로-4-히드록시-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0930] 1,4-디옥산(17 mL) 중 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(1.16 g, 6.31 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 2-클로로-5-메톡시피리딘-4-아민(1.00 g, 6.31 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합

물을 질소 분위기 하 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 H₂SO₄(0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 H₂O(10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디에틸 에테르(2 x 10 mL)로 세정하였다. 필터 케이크를 감압 하에서 농축시켜 2'-클로로-4-히드록시-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(990 mg, 미정제)을 황갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =267.1.

[0931] 단계 2: 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0932] DMF(20 mL) 중 2'-클로로-4-히드록시-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(990 mg, 미정제) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(911 mg, 5.57 mmol, 1.50 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 18-크라운-6(10 mg, 0.04 mmol, 0.01 당량)과 K₂CO₃(1.54 g, 11.14 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(790 mg, 2단계에 걸쳐 31.8%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =394.0.

[0933] 단계 3: 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0934] 1,4-디옥산(20 mL) 중 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(790 mg, 2.01 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(1.45 g, 4.01 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(141 mg, 0.20 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA(2 x 20 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(860 mg, 미정제)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =430.0.

[0935] 단계 4: 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0936] THF(10 mL) 중 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(860 mg, 미정제)의 교반된 용액에, 0℃에서 HCl(0.20 mL, 6.59 mmol, 28.27 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 탄산소듐 포화 용액을 이용하여 혼합물을 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EA(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(540 mg, 2단계에 걸쳐 67.1%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =402.0.

[0937] 단계 5: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0938] MeCN(10 mL) 중 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.25 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(175 mg, 1.31 mmol, 1.05 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 2,2-디클로로아세트산(16 mg, 0.12 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(420 mg, 77.36%)을 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =436.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

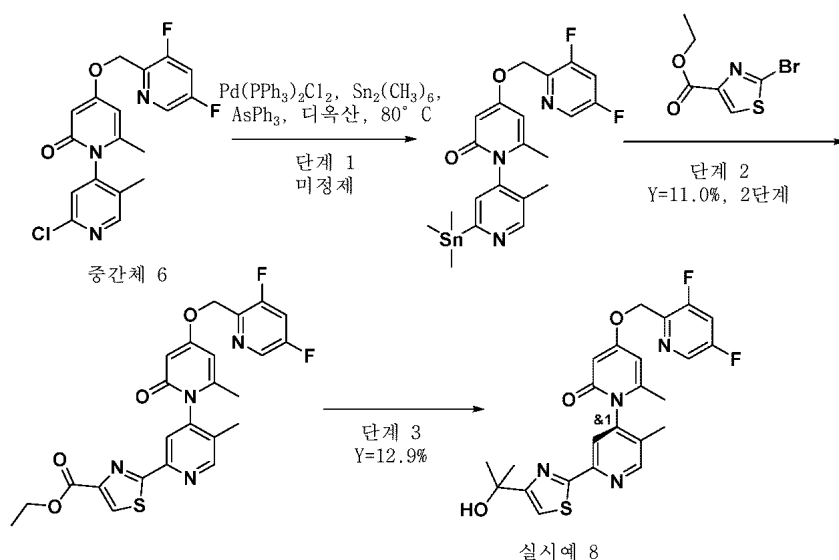
[0939] 단계 6: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0940]

DMF-DMA(3 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(370 mg, 0.85 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. DMF(5 mL) 중 상기 혼합물에, 실온에서 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(353 mg, 2.55 mmol, 3.00 당량)와 K₂CO₃(587 mg, 4.25 mmol, 5.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 추가 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 순수한 분획을 수득하였다. 순수한 분획을 진공 하에서 농축시킨 후, 동결건조시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5'-메톡시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120.9 mg, 26.82%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =529.90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.53 (d, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.16, -122.38.

[0941]

실시예 8



[0942]

[0943]

단계 1: 4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0944]

디옥산(20 mL) 중 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.10 g, 2.91 mmol, 1.00 당량) 및 헥사메틸디스탄난(1.14 g, 3.48 mmol, 1.20 당량)의 혼합물에, 질소 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.41 g, 0.58 mmol, 0.20 당량)와 AsPh₃(0.18 g, 0.58 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =508.1.

[0945]

단계 2: 2-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-5-메틸페녹시메틸)-3,5-디플루오로피리딘의 제조:

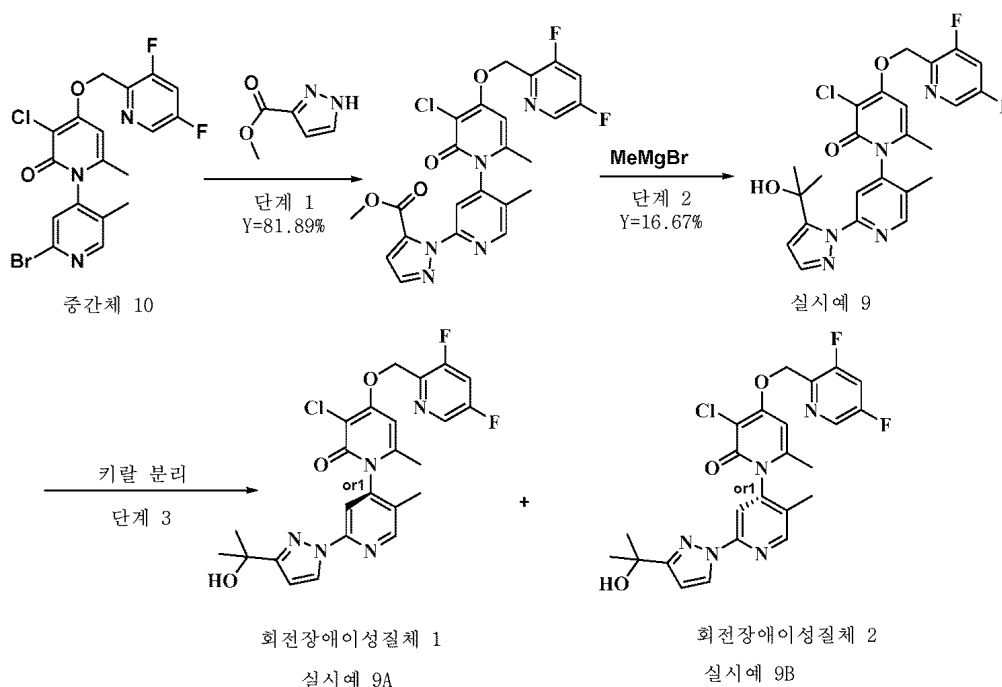
[0946]

상기 마지막 단계의 반응 혼합물에, 질소 하 실온에서 에틸 2-브로모티아졸-4-카르복실레이트(680 mg, 2.91 mmol, 1.00 당량)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.41 g, 0.58 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 먼저 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(300 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물(300 mg)을 Prep-HPLC로 추가로 정제하고, 순수한 분획을 농축시켜 에틸 2-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2,5'-디메틸-6-옥소-1,4'-바이피리딘-2'-일}-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(160 mg, 11.0%, 2단계)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =499.0.

[0947] 단계 3: 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-1,3-티아졸-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0948] THF(5 mL) 중 에틸 2-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(160 mg, 0.32 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에, 질소 하 0°C에서 THF 중 CH_3MgBr (1.0 mL, 0.96 mmol, 3.00 당량, 1 M)을 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. MeOH(1 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 바로 정제하고, 순수한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-1,3-티아졸-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(20 mg, 12.9%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=485.0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.29, -122.43.

[0949] 실시예 9, 9A, 9B



[0950]

[0951] 단계 1: 메틸 1-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조:

[0952] 1,4-디옥산(5 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.44 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(110 mg, 0.88 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 K_2CO_3 (121 mg, 0.88 mmol, 2.00 당량), CuI(17 mg, 0.09 mmol, 0.20 당량) 및 N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(25 mg, 0.18 mmol, 0.40 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 바로 정제하였다. 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(180 mg, 81.89%)를 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=502.10$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (d, 1H), 8.67 - 8.58 (m, 2H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[0953] 단계 2: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일]-

5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0954] THF(8 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(150 mg, 0.30 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -30℃에서 MeMgBr(3 mL, 2.99 mmol, 10.00 당량, THF 중 1 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 질소 분위기 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 킨하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 진공 하에서 농축시킨 후, 동결건조시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(25 mg, 16.67%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.14 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 2H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.01 (d, 6H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -122.32.

[0955] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0956] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(80 mg)을 키랄 Prep-HPLC로 분리하였다. 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 9A, 34 mg, ee=100%)과 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 9B, 32.9 mg, ee=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

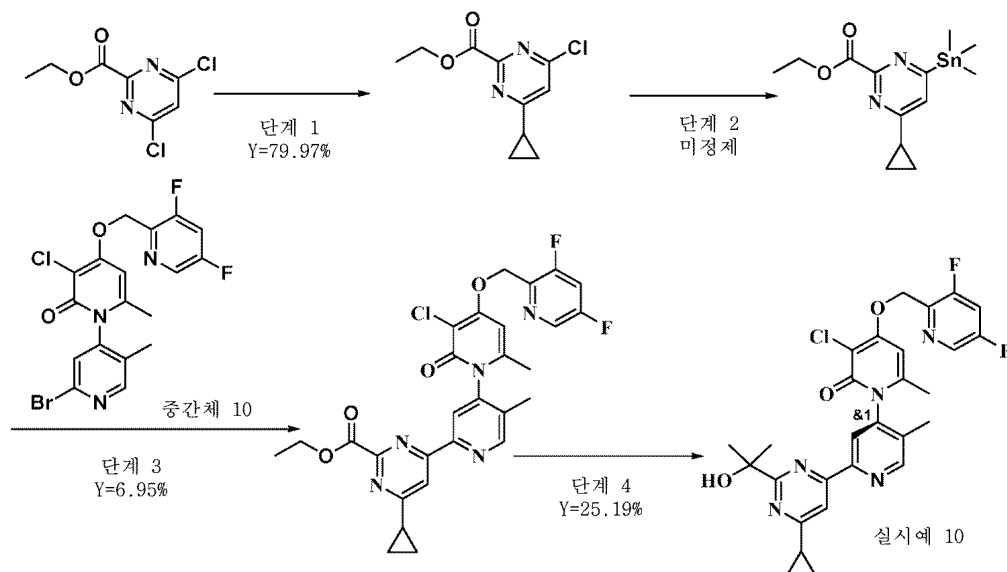
[0957] 실시예 9A:

[0958] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.17, -120.34, -122.37.

[0959] 실시예 9B:

[0960] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.17, -120.34, -122.37.

[0961] 실시예 10



[0962]

[0963] 단계 1: 에틸 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0964] 톨루엔(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 에틸 4,6-디클로로피리미딘-2-카르복실레이트(500 mg, 2.262 mmol, 1.00 당량) 및 시클로프로필보론산(194.30 mg, 2.262 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(dppf)Cl₂(37.48 mg, 0.068 mmol, 0.03 당량)와 Cs₂CO₃(1474.03 mg, 4.524 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(2 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트(410 mg, 79.97%)를 황색 오일로 수득하였다. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=227.0

[0965] 단계 2: 에틸 4-시클로프로필-6-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0966] 1,4-디옥산(2 mL) 중 에틸 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트(400 mg, 1.765 mmol, 1.00 당량) 및 SnMe₃(636.01 mg, 1.942 mmol, 1.10 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(247.74 mg, 0.353 mmol, 0.2 당량)와 AsPh₃(162.13 mg, 0.529 mmol, 0.3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=357.0

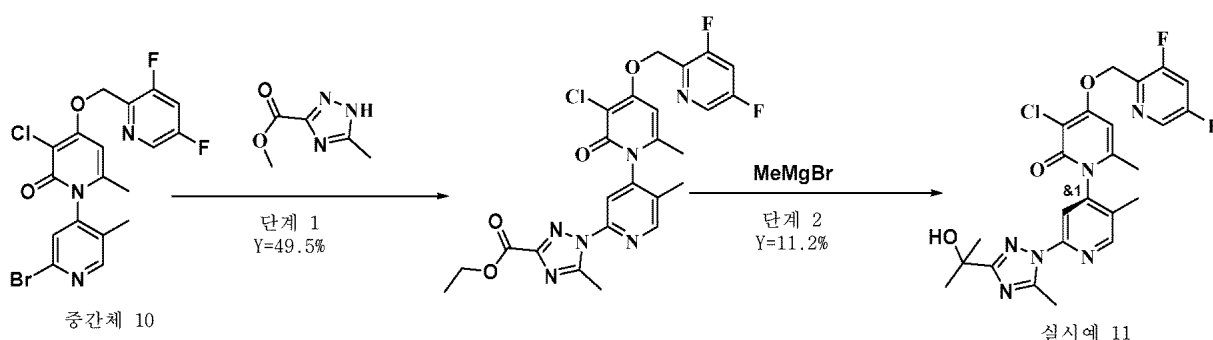
[0967] 단계 3: 에틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[0968] 1,4-디옥산(5 mL) 중 에틸 4-시클로프로필-6-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-카르복실레이트(630 mg, 1.775 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(405.19 mg, 0.887 mmol, 0.50 당량), AsPh₃(108.68 mg, 0.355 mmol, 0.2 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(373.66 mg, 0.532 mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(5 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(PE/EA 1:1)로 정제하여 에틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트(70 mg, 6.95%)를 황색 고체로 수득하였다. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=568.3

[0969] 단계 4: 3-클로로-2'-[6-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0970] THF(1 ml) 중 에틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-6-시클로프로필피리미딘-2-카르복실레이트(70 mg, 0.123 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr(44.09 mg, 0.369 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(60 mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-2'-[6-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(17.2 mg, 25.19%)을 백색 고체로 수득하였다. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =554.1 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.58 - 5.41 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.10, -120.13, -122.24, -122.27.

[0971] 실시예 11



[0972]

[0973] 단계 1: 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트의 제조:

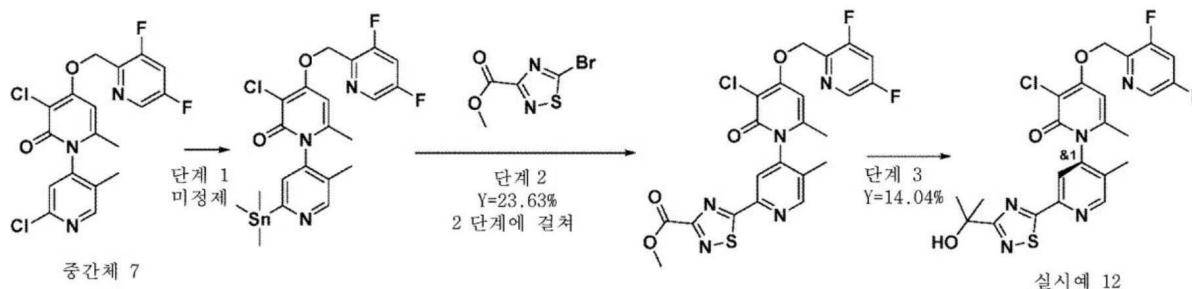
[0974] 1,4-디옥산(6 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(400 mg, 0.876 mmol, 1.00 당량), 에틸 5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(271.8 mg, 1.752 mmol, 2 당량), K₂CO₃(242.12 mg, 1.752 mmol, 2 당량), (1R,2R)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(249.18 mg, 1.752 mmol, 2.00 당량) 및 CuI(41.7 mg, 0.220 mmol, 0.25 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(240 mg, Y=49.03%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =531.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0975] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0976] THF(10 mL) 중 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(200 mg, 0.377 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, N₂ 분위기 하 -30℃에서 브로모(메틸)마그네슘(3.77 mL, 10 당량, THF 중 1 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하 실온에서 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을

Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1,2,4-티아디아졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(22.4 mg, Y=11.2%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =517.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.127, -120.151, -122.289, -122.313.

실시예 12



단계 1: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

1,4-디옥산(10 ml) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.213 mmol, 1.00 당량) 및 헥사메틸디스탄난(476.88 mg, 1.456 mmol, 1.2 당량)의 용액에, 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(170.27 mg, 0.243 mmol, 0.2 당량)와 AsPh₃(74.29 mg, 0.243 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =542.1.

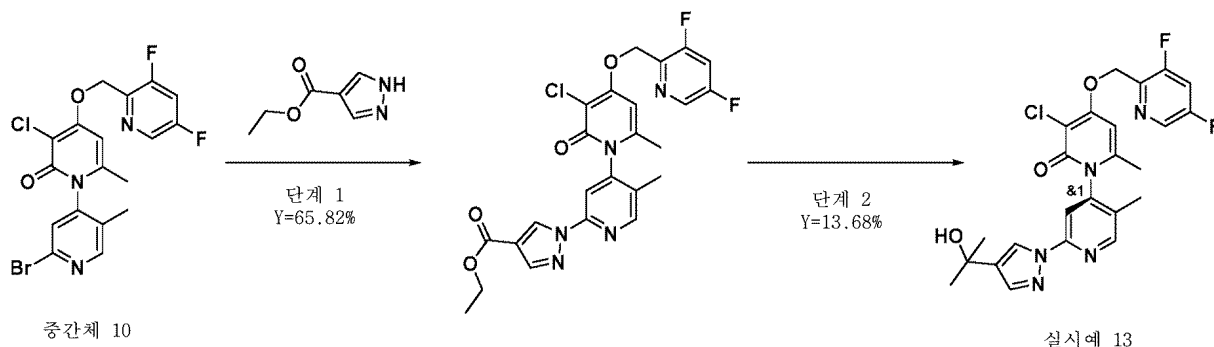
단계 2: 메틸 5-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1,2,4-티아디아졸-3-카르복실레이트의 제조:

이전 단계의 반응 용액(100% 수율로 가정함)에, 실온에서 메틸 5-브로모-1,2,4-티아디아졸-3-카르복실레이트(136.16 mg, 0.611 mmol, 0.50 당량), CuI(232.52 mg, 1.221 mmol, 1 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(171.39 mg, 0.244 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1,2,4-티아디아졸-3-카르복실레이트(150 mg, 2단계에 걸쳐 23.63%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =520.0.

단계 3: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1,2,4-티아디아졸-5-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

THF(5 mL) 중 메틸 5-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1,2,4-티아디아졸-3-카르복실레이트(150 mg, 0.289 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 CH₃MgBr(0.58 mL, 0.578 mmol, 2 당량, THF 중 1 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 MeOH(5 mL)을 첨가하여 반응을 퀘칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 Prep-HPLC로 정제하여 미정제 생성물(50 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1,2,4-티아디아졸-5-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(21.3 mg, 14.04%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =520.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (td, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.33.

[0985] 실시예 13



[0986]

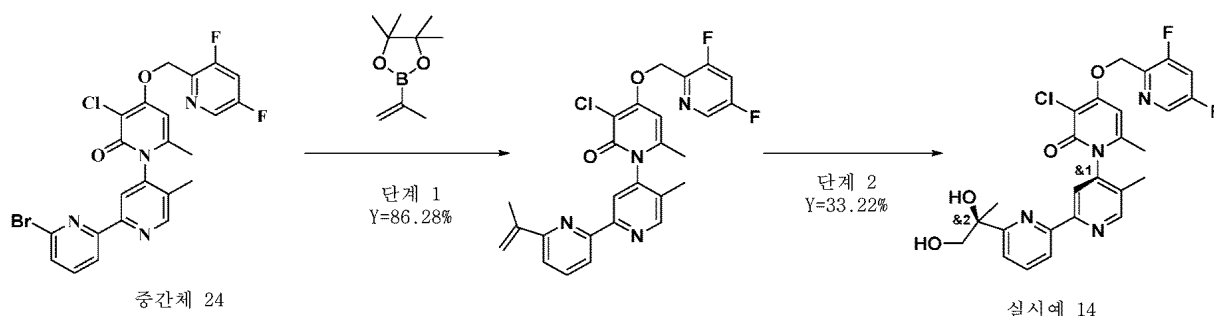
[0987] 단계 1: 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-4-카르복실레이트의 제조:

[0988] 1,4-디옥산(4 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.766 mmol, 1 당량), 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트(215 mg, 1.534 mmol, 2.00 당량), K₂CO₃(212 mg, 1.534 mmol, 2.00 당량) 및 CuI(36.5 mg, 0.192 mmol, 0.25 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 (1S,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(218 mg, 1.533 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-4-카르복실레이트(260 mg, 65.82%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.50-5.57 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0989] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0990] 3구 둥근바닥 플라스크에, THF(5 mL) 중 에틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-4-카르복실레이트(200 mg, 0.388 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 질소 치환 후, 반응 시스템의 온도를 -10℃까지 감소시켰다. 상기 혼합물에, -10℃에서 MeMgBr(4 mL, 34.719 mmol, 10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[4-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(28.4 mg, 13.68%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 6H), 1.47 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.32, -122.34.

[0991] 실시예 14



[0992]

[0993] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

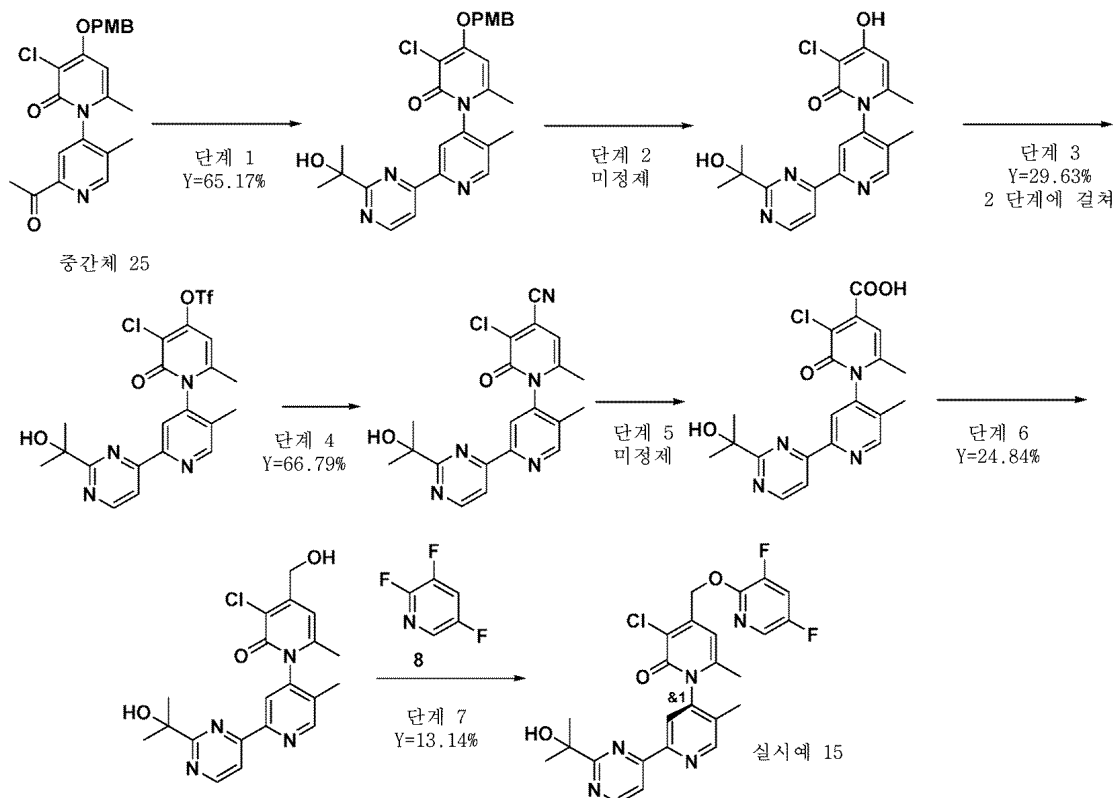
[0994] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 0.281 mmol, 1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(70.84 mg, 0.422 mmol, 1.5 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CsF(85.38 mg, 0.562 mmol, 2 당량)과 Pd(PPh₃)₄(64.95 mg, 0.056 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액(10 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(PE/EA 1:1)로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 86.28%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=495.2.

[0995] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[0996] THF(3 mL) 및 t-BuOH(1 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.242 mmol, 1 당량, 60%) 및 NMO(56.81 mg, 0.485 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂OsO₄·2H₂O(44.67 mg, 0.121 mmol, 0.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(2 x 3 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(42.6 mg, 33.22%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.33, -122.35.

[0997]

실시예 15



[0998]

[0999]

단계 1: 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1000]

DMF-DMA(30 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2 g, 4.84 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 상기 혼합물의 교반된 용액에, 실온에서 DMF(30 mL) 중 K_2CO_3 (3.35 g, 24.22 mmol, 5 당량) 및 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(2.01 g, 14.53 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.6 g, 65.17%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 507.1$.

[1001]

단계 2: 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1002]

DCM(10 mL) 중 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.6 g, 3.16 mmol, 1.00 당량) 및 TFA(5 mL, 67.32 mmol, 21.33 당량)의 교반된 용액에, 실온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(10 mL)로 분쇄하여 정제하여 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1 g, 황색 반고체, TFA 염)을 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 387.0$.

[1003]

단계 3: 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조:

[1004]

DCM(10 mL) 중 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1 g, 100% 수율로 가정함, 2.58 mmol, 1.00 당량), 루티딘(415.6 mg, 3.88 mmol, 1.5 당량) 및

DMAP(31.6 mg, 0.26 mmol, 0.1 당량)의 교반된 용액에, 0℃에서 Ti_2O (948.2 mg, 3.36 mmol, 1.3 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(486 mg, 2단계에 걸쳐 29.63%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519.0$.

[1005] 단계 4: 2-{3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-일}아세트니트릴의 제조:

[1006] DMF(4 mL) 중 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(360 mg, 0.69 mmol, 1.00 당량) 및 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (48.89 mg, 0.42 mmol, 0.6 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80.17 mg, 0.07 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-{3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-일}아세트니트릴(190 mg, 66.79%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.0$.

[1007] 단계 5: 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-카르복실산의 제조:

[1008] EtOH(10 mL) 중 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-카르보니트릴(190 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 NaOH(96 mg, 2.40 mmol, 5.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 시트르산을 이용하여 혼합물을 산성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EA(3 x 50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 NaCl 수용액(50 mL)으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-카르복실산(290 mg, 미정제)을 백색 고체로 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.1$.

[1009] 단계 6: 3-클로로-4-(히드록시메틸)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

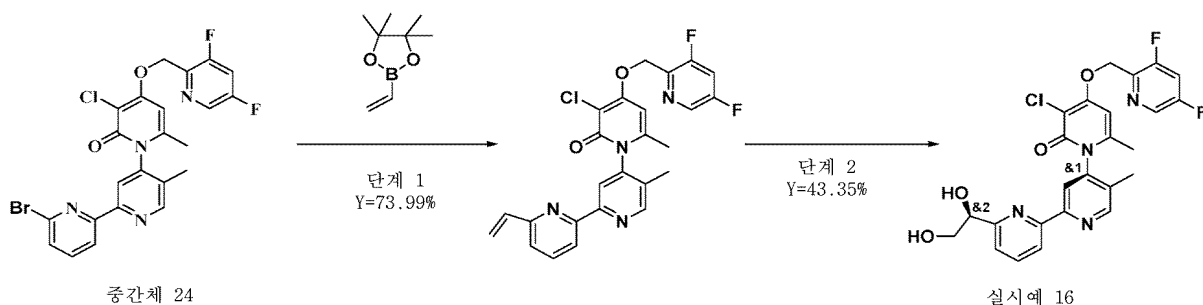
[1010] THF(10 mL) 중 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-4-카르복실산(250 mg, 0.603 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CDI(117.26 mg, 0.724 mmol, 1.20 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF(10 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 NaBH_4 (68.40 mg, 1.809 mmol, 3.00 당량)의 용액에, 0℃에서 상기 혼합물을 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 NaHCO_3 포화 용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-(히드록시메틸)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60 mg, 24.84%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

[1011] 단계 7: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1012] 디옥산(4 mL) 중 3-클로로-4-(히드록시메틸)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(40 mg, 0.100 mmol, 1 당량), 2,3,5-트리플루오로피리딘(26.56 mg, 0.200 mmol, 2 당량) 및 Cs_2CO_3 (97.54 mg, 0.300 mmol, 3 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 NaCl 수용액(2 x

50 mL)으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(7 mg, 13.14%)을 회색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.10$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (dd, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (ddd, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.60 - 5.43 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133.74, -134.05.

[1013] 실시예 16



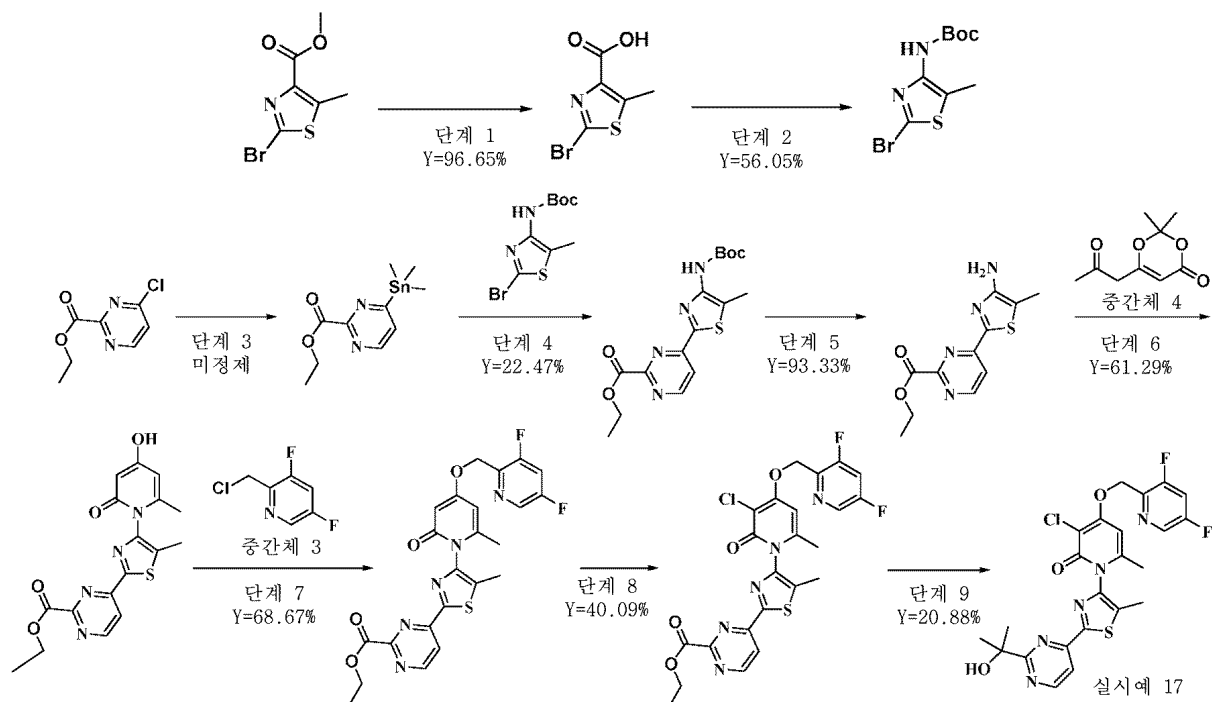
단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

1,4-디옥산(2.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 0.281 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (77.68 mg, 0.562 mmol, 2 당량) 및 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(86.57 mg, 0.562 mmol, 2 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22.89 mg, 0.028 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온까지 냉각시켰다. 미정제 생성물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 73.99%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481.12$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

THF(1.5 mL) 및 $t\text{-BuOH}$ (0.5 mL) 중 NMO(48.72 mg, 0.416 mmol, 2 당량) 및 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 0.208 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{K}_2\text{O}_8\text{S}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (38.31 mg, 0.104 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 티오황산소듐 포화 수용액(40 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하고, EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(46.6 mg, 43.35%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.12$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.44 (t, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.136, -120.154, -122.345, -122.364.

[1019] 실시예 17



[1020]

[1021]

단계 1: 2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-카르복실산의 제조:

[1022]

THF(25 ml) 중 메틸 2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(5.5 g, 23.297 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 물(25 ml) 중 LiOH(1.12 g, 46.768 mmol, 2.01 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 농축 HCl을 이용하여 혼합물을 pH 4까지 산성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-카르복실산(5 g, 96.65%)을 적색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=221.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 2.67 (s, 3H).

[1023]

단계 2: tert-부틸 N-(2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)카르바메이트의 제조:

[1024]

1,2-디메톡시에탄(50 mL) 중 2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-카르복실산(5 g, 22.516 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸프로판-2-올(16.69 g, 225.160 mmol, 10.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 DPPA(6.82 g, 24.768 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(3 x 100 mL)과 NaCl 수용액(100 mL)으로 세정하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)카르바메이트(3.7 g, 56.05%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H-56]⁺=238.9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 2.19 (d, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1025]

단계 3: 에틸 4-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1026]

1,4-디옥산(10 ml) 중 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트(1.5 g, 8.039 mmol, 1.00 당량) 및 Sn₂Me₆(6.58 g, 20.084 mmol, 2.50 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.69 g, 2.412 mmol, 0.30 당량)와 AsPh₃(0.49 g, 1.608 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(5 x 100 mL)과 NaCl 수용액(100 mL)으로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=317.0

[1027] **단계 4: 4-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:**

[1028] 1,4-디옥산(20 ml) 중 에틸 4-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-카르복실레이트(2.5 g, 7.938 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 N-(2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)카르바메이트(1.86 g, 6.350 mmol, 0.8 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CuI(1.51 g, 7.938 mmol, 1 당량)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.11 g, 1.588 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하고, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}피리미딘-2-카르복실레이트(650 mg, 22.47%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 309.1.

[1029] **단계 5: 에틸 4-(4-아미노-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:**

[1030] DCM(2 ml) 중 에틸 4-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}피리미딘-2-카르복실레이트(650 mg, 1.784 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 1,4-디옥산(2 ml) 중 HCl(가스)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 에틸 4-(4-아미노-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(440 mg, 93.33%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 265.1.

[1031] **단계 6: 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:**

[1032] 디옥산(5 mL) 중 에틸 4-(4-아미노-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(440 mg, 1.665 mmol, 1 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥산-4-온(613.27 mg, 3.330 mmol, 2 당량)의 용액을 질소 분위기 하 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 상기 혼합물에, H₂SO₄(163.28 mg, 1.665 mmol, 1 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물에 H₂O(25 mL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 50 mL)로 세정하였다. 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트(380 mg, 61.29%)를 황색 고체로 수득하였다.

[1033] **단계 7: 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:**

[1034] DMF(10 ml) 중 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트(380 mg, 1.020 mmol, 1 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(417.22 mg, 2.550 mmol, 2.5 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 18-크라운-6(80.91 mg, 0.306 mmol, 0.3 당량)과 K₂CO₃(423.08 mg, 3.060 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(200 mL)로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(350 mg, 68.67%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 500.1.

[1035] **단계 8: 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:**

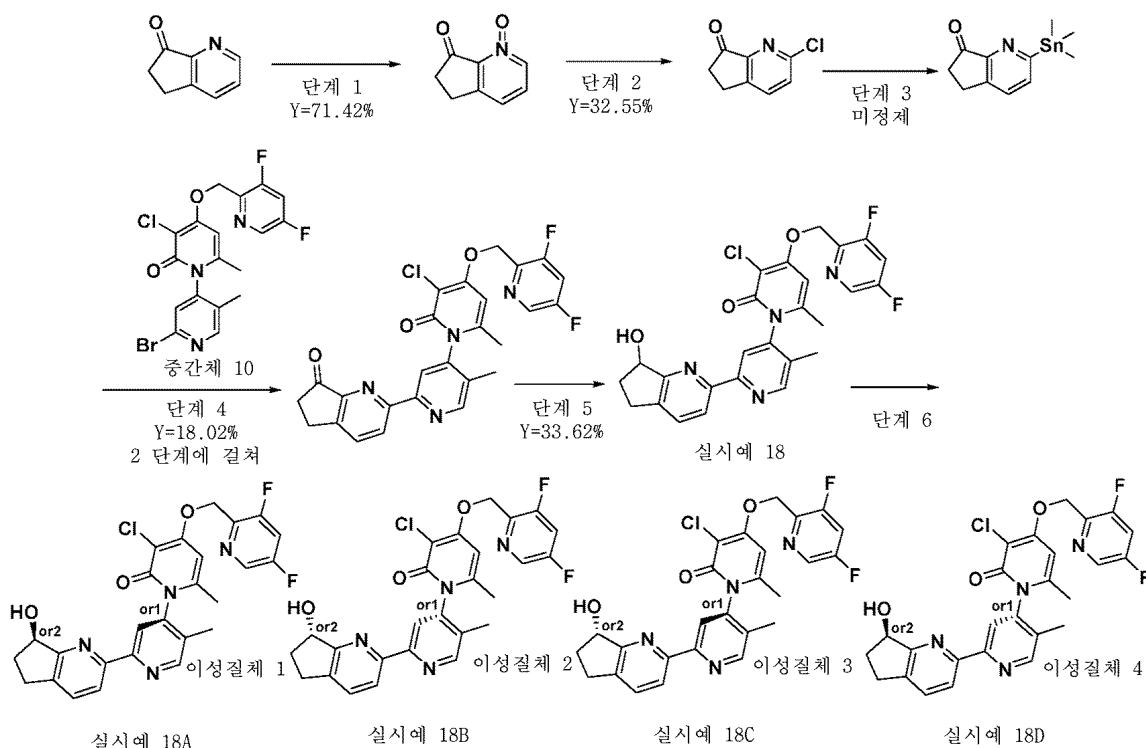
[1036] IPA(5 ml) 중 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(350 mg, 0.701 mmol, 1 당량) 및 NCS(121.64 mg, 0.911 mmol, 1.3 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EA(10 mL)와 물(10 mL) 사이에

분배하였다. 유기층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(300 mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(150 mg, 40.09%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 4.44 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).

단계 9: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{2-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5-메틸-1,3-티아졸-4-일}-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

THF 중 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(150 mg, 0.281 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr(335.00 mg, 2.810 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 MeOH을 이용하여 반응을 켜고하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(150 mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{2-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5-메틸-1,3-티아졸-4-일}-6-메틸피리딘-2-온(30.5 mg, 20.88%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (d, 3H), 1.57 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.21, -120.24, -122.44, -122.46.

실시예 18A, 18B, 18C, 18D



단계 1: 5H,6H-1람다5-시클로펜타[b]피리딘-1,7-디온의 제조:

DCM(150 mL) 중 5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온(5 g, 37.552 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 m-CPBA(12.96 g, 75.104 mmol, 2.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5H,6H-1람다5-시클로펜타[b]피리딘-1,7-디온(4 g, 71.42%)을 검은색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 150.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d,

1H), 7.55 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.64 (t, 2H).

[1043] 단계 2: 2-클로로-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온의 제조:

[1044] DCE(80 mL) 중 5H,6H-1람다5-시클로펜타[b]피리딘-1,7-디온(3.5 g, 23.466 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 POCl₃(17.99 g, 117.330 mmol, 5 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온(1.28 g, 32.55%)을 검은색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =168.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.71(t, 2H).

[1045] 단계 3: 2-(트리메틸스타닐)-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온의 제조:

[1046] 디옥산(8 mL) 중 2-클로로-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온(250 mg, 1.492 mmol, 1 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(209.41 mg, 0.298 mmol, 0.20 당량), AsPh₃(91.36 mg, 0.298 mmol, 0.2 당량) 및 Sn₂Me₆(488.74 mg, 1.492 mmol, 1 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =298.0.

[1047] 단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1048] 이전 단계에서의 반응 용액에, 실온에서 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(328.67 mg, 0.719 mmol, 0.6 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(168.39 mg, 0.240 mmol, 0.20 당량) 및 CuI(228.44 mg, 1.199 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액(3 x 150 mL)으로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 이어서, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(110 mg, 2단계에 걸쳐 18.02%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =508.8. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

[1049] 단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(7-히드록시-5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1050] THF(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(400 mg, 0.786 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 NaBH₄(59.47 mg, 1.572 mmol, 2 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜고하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(7-히드록시-5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(135 mg, 33.62%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.8.

[1051] 단계 6: rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온, rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온, rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1052] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'--(7-히드록시-5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(135 mg, 0.264 mmol, 1 당량)을 Prep-HPLC로 분리하여 2개의 피크를 얻었다. 첫 번째 피크(53 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 18A(18.3 mg)와 실시예 18B(16.9 mg)를 백색 고체로 수득하였다. 두 번째 피크(45 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 18C(14.1 mg)와 실시예 18D(14.3 mg)를 백색 고체로 수득하였다.

[1053] **실시예 18A:**

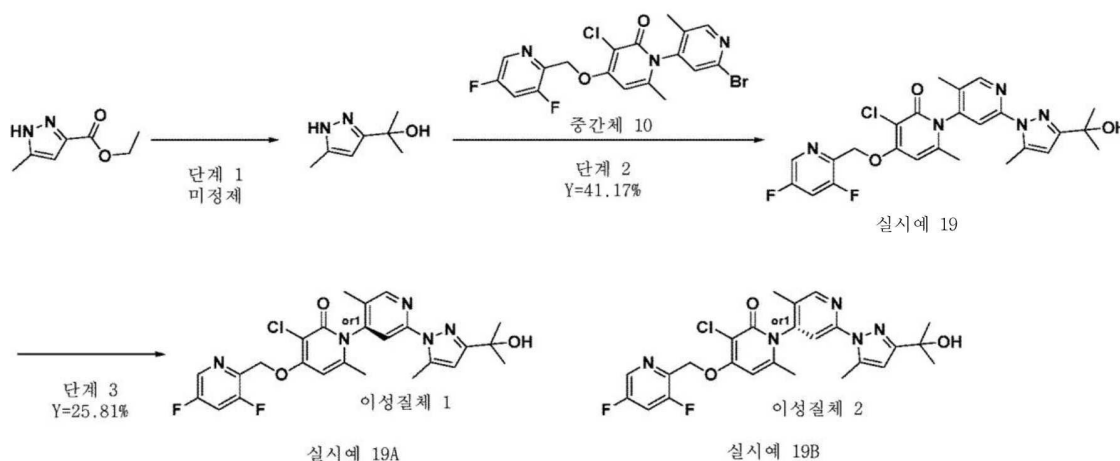
[1054] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.80. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.42 (d, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.17, -122.34, -122.36.

[1055] **실시예 18B:** LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.41 (d, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.17, -122.36, -122.37.

[1056] **실시예 18C:** LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1057] **실시예 18D:** LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.39 (d, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.15, -122.31, -122.33.

[1058] **실시예 19A, 19B**



[1059]

[1060] **단계 1: 2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올의 제조:**

[1061] THF(100 mL) 중 에틸 5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(3 g, 19.459 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 MeMgBr(97.30 mL, 97.295 mmol, 5 당량)을 적가하였다.

[1062] 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜고, EtOAc(3 x 1 L)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물 2-(5-메

틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(2.9 g, 88.24%)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =141.09.

[1063] 단계 2: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1064] 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(184.18 mg, 1.314 mmol, 2 당량), K₂CO₃(181.58 mg, 1.314 mmol, 2 당량) 및 2'-브로모-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.657 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 (1S,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(37.38 mg, 0.263 mmol, 0.4 당량)과 CuI(25.02 mg, 0.131 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물(100 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(240 mg)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(140 mg, 41.17%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516.1.

[1065] 단계 3: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1066] 라세미체 (3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(140 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 19A, 27.7 mg)과 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 19B, 35.0 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

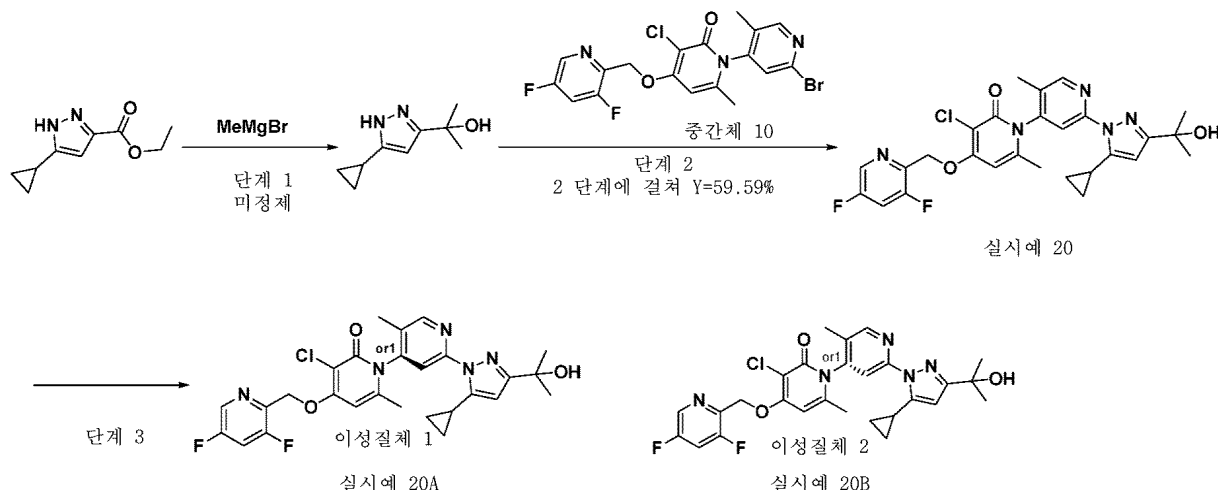
[1067] 실시예 19A:

[1068] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.155, -120.173, -122.342, -122.361.

[1069] 실시예 19B:

[1070] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.150, -120.176, -122.336, -122.362.

[1071] 실시예 20A, 20B



[1072]

[1073] 단계 1: 2-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올의 제조:

[1074] THF(10 mL) 중 에틸 5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트(500 mg, 2.775 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, N₂ 분위기 하 -30℃에서 브로모(메틸)마그네슘(13.87 mL, 5 당량, THF 중 1 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액(10 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(517 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=167.2.

[1075] 단계 2: 라세미체 3-클로로-2'-[5-시클로프로필-3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1076] 1,4-디옥산(3 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.657 mmol, 1 당량), 2-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(218.39 mg, 1.314 mmol, 2 당량), (1R,2R)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(186.89 mg, 1.314 mmol, 2 당량), K₂CO₃(181.58 mg, 1.314 mmol, 2 당량) 및 CuI(31.28 mg, 0.164 mmol, 0.25 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-2'-[5-시클로프로필-3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(230 mg, 59.59%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=542.2.

[1077] 단계 3: rel-3-클로로-2'-[5-시클로프로필-3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 20A) 및 rel-3-클로로-2'-[5-시클로프로필-3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 20B)의 제조:

[1078] 라세미체(230 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 20A(78.4 mg)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 20B(90.2 mg)를 백색 고체로 수득하였다.

[1079] 실시예 20A:

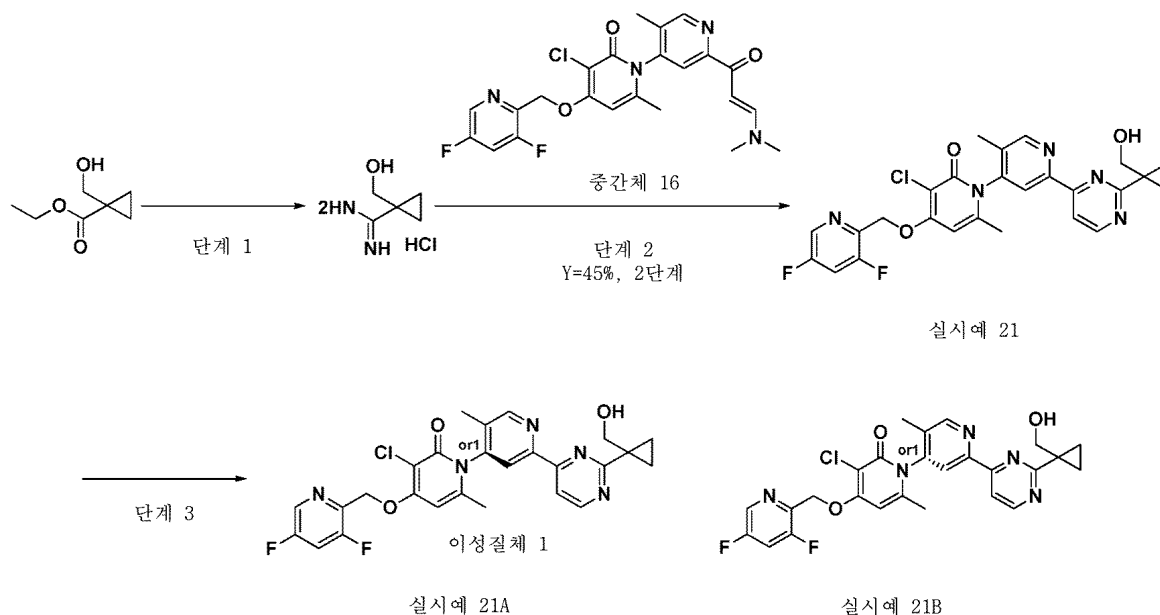
[1080] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=541.90. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.81 - 2.73 (m,

1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.04 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.17, -122.33, -122.36.

[1081] 실시예 20B:

[1082] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =541.90. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.78 - 0.61 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.17, -122.33, -122.35.

[1083] 실시예 21A, 21B



[1084]

[1085] 단계 1: 1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복시이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[1086] 톨루엔(10 mL) 중 NH₄Cl(556.54 mg, 10.405 mmol, 5 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 AlMe₃(5.2 mL, 10.405 mmol, 5 당량, 톨루엔 중 2 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 에틸 1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트(300 mg, 2.081 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 MeOH(10 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(30 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(15 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복시이미다미드 히드로클로라이드(230 mg, 미정제)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 5.41 (t, 1H), 3.52 (d, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).

[1087] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1088] IPA(3 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 0.316 mmol, 1.00 당량) 및 1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복시이미다미드 히드로클로라이드(216.33 mg, 1.896 mmol, 6 당량, 100% 수율로 가정함)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(436.53 mg, 1.896 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를

MeOH(3 x 10 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(PE/EA 1:4)로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(75 mg, 45%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.1.

[1089] 단계 3: (이성질체 1) rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 (이성질체 2) rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1090] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(70 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 21A, 이성질체 1, 18.4 mg, ee=100%)과 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 21B, 이성질체 2, 19.1 mg, ee=99.1%)을 백색 고체로 수득하였다.

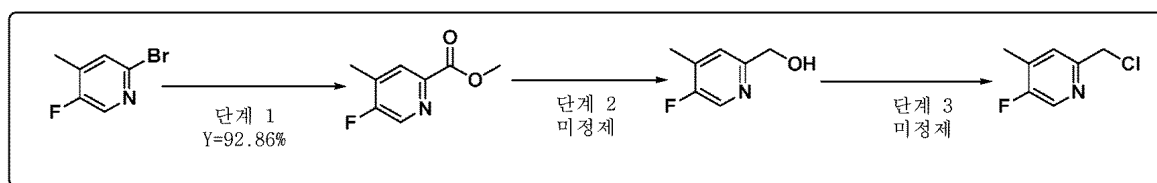
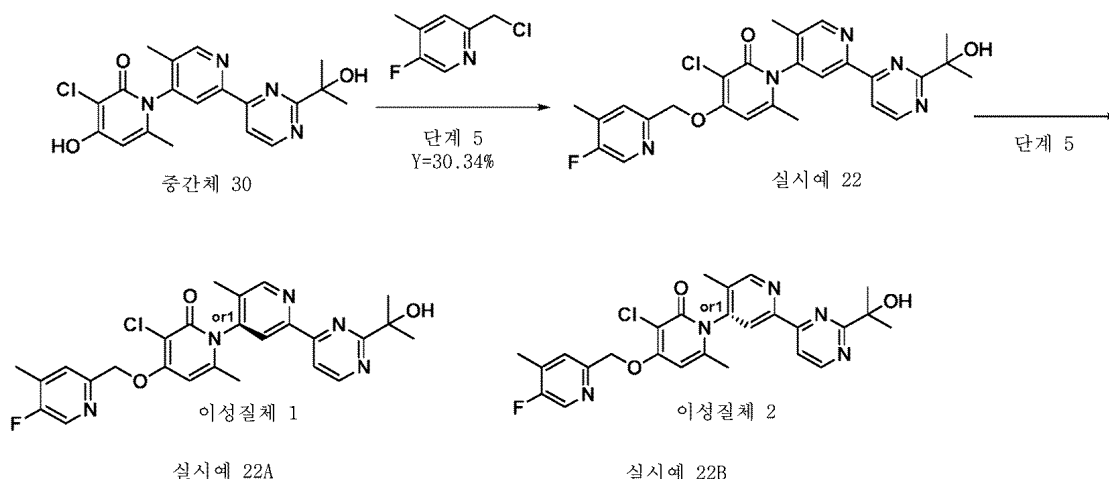
[1091] 실시예 21A:

[1092] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.97 (d, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.10, -120.12, -122.31, -122.33.

[1093] 실시예 21B:

[1094] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 3.97 (d, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.10, -120.12, -122.31, -122.32.

[1095] 실시예 22A, 22B



[1096]

[1097]

[1098]

단계 1: 메틸 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트:

MeOH(14 mL) 중 2-브로모-3-플루오로-5-메틸피리딘(3.00 g, 15.78 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA(10.20 g, 78.94 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 공기 분위기 하 실온에서 Pd(dppf)Cl₂(0.58 g, 0.78 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 일산화탄소 분위기 하(30 atm) 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트(2.48 g, 92.86%)를 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=170.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[1099]

단계 2: (5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메탄올:

[1100]

THF(8 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 메틸 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트(1.00 g, 5.91 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 NaBH₄(1.12 g, 29.56 mmol, 5.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 실온에서 물(50 mL)을 이용하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(700 mg)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=142.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.29 (s, 3H).

[1101]

단계 3: 2-(클로로메틸)-5-플루오로-4-메틸피리딘:

[1102]

DCM(6 mL) 중 (5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메탄올(700 mg, 2.80 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 SOCl₂(1.5 mL)와 DMF(362 mg, 2.80 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(838 mg)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=160.0.

[1103] 단계 4: 3-클로로-4-[(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[1104] DMF(4 ml) 중 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.29 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-5-플루오로-4-메틸피리딘(778 mg, 4.87 mmol, 4.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K_2CO_3 (891 mg, 6.44 mmol, 4.99 당량)과 18-크라운-6(34 mg, 0.13 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(280 mg)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 30.34%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510.2$.

[1105] 단계 5: rel-3-클로로-4-[(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[1106] 라세미체(200 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 22A(73 mg, 99.4%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 22B(69.8 mg, 99.4%, ee=98.8%)를 백색 고체로 수득하였다.

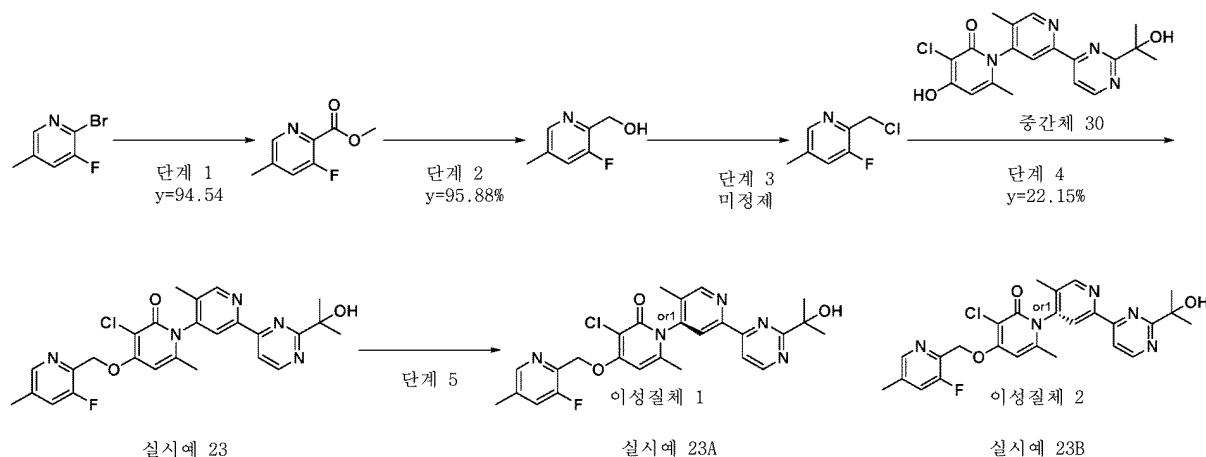
[1107] 실시예 22A:

[1108] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.38 (d, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133.88.

[1109] 실시예 22B:

[1110] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510.10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 5.38 (d, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133.88.

[1111] 실시예 23A, 23B



[1112] 단계 1: 메틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1114] MeOH(30 mL) 중 2-브로모-3-플루오로-5-메틸피리딘(3 g, 15.788 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl $_2$ (1.16 g, 1.579 mmol, 0.1 당량) 및 DIEA(10.20 g, 78.940 mmol, 5 당량)의 혼합물을 일산화탄소 분위기 하(30 atm) 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카르복실레이트(2.54 g, 94.54%)를

회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =170.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (t, 3H).

[1115] 단계 2: (3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메탄올의 제조:

[1116] THF(4 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 메틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(500 mg, 2.956 mmol, 1 당량) 및 NaBH₄(447.32 mg, 11.824 mmol, 4 당량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 물을 이용하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 (3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메탄올(400 mg, 95.88%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =142.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

[1117] 단계 3: 2-(클로로메틸)-3-플루오로-5-메틸피리딘의 제조:

[1118] CH₂Cl₂(3 mL) 중 (3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메탄올(387 mg, 2.742 mmol, 1 당량), DMF(20.04 mg, 0.274 mmol, 0.1 당량) 및 SOCl₂(1.5 mL, 20.677 mmol, 7.54 당량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 2-(클로로메틸)-3-플루오로-5-메틸피리딘(638 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =160.0.

[1119] 단계 4: 3-클로로-4-[(3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1120] DMF 중 2-(클로로메틸)-3-플루오로-5-메틸피리딘(412.55 mg, 2.586 mmol, 2 당량), 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.293 mmol, 1.00 당량), K₂CO₃(893.17 mg, 6.465 mmol, 5 당량) 및 18-크라운-6(34.16 mg, 0.129 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(149 mg, 22.15%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.1.

[1121] 단계 5: rel-3-클로로-4-[(3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1122] 라세미체(149 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 23A(64.4 mg, 99.2%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 23B(57.6 mg, 99.5%, ee=99.8%)를 백색 고체로 수득하였다.

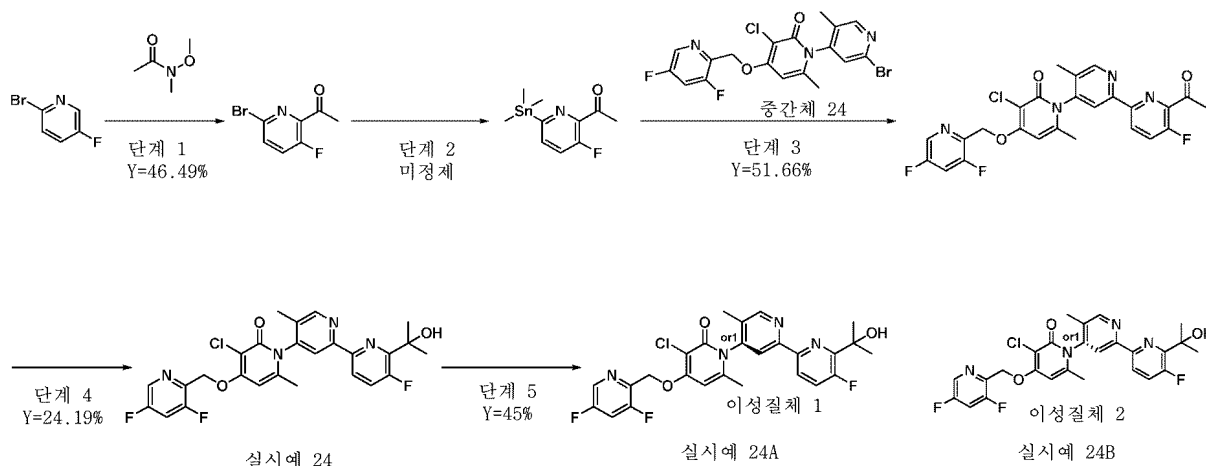
[1123] 실시예 23A:

[1124] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.45 (d, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -126.190.

[1125] 실시예 23B:

[1126] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =510.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.45 (d, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -126.192.

[1127] 실시예 24A, 24B



[1128]

[1129] 단계 1: 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)에탄논의 제조:

[1130] Et₂O(500 mL) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘(20 g, 113.644 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -78℃에서 t-BuLi(50.00 mL, 125.008 mmol, 1.1 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액에, 질소 분위기 하 -78℃에서 N-메톡시-N-메틸아세트아미드(12.89 g, 125.008 mmol, 1.1 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. NH₄Cl 포화 수용액(500 mL)을 첨가하여 반응을 쉐킹하였다. 유기상을 수집하였다. 수성층을 EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)에탄논(12 g, 46.49%)을 적색빛 반고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 220.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).

[1131] 단계 2: 1-[3-플루오로-6-(트리메틸스타닐)피리딘-2-일]에탄논의 제조:

[1132] 1,4-디옥산(20 mL) 중 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)에탄논(1.2 g, 5.504 mmol, 1 당량) 및 Sn₂Me₆(7.21 g, 22.016 mmol, 4 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.77 g, 1.101 mmol, 0.2 당량)와 AsPh₃(0.34 g, 1.101 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)에 붓고, KF 수용액(5 x 200 mL)으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-플루오로-6-(트리메틸스타닐)피리딘-2-일]에탄논(미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 304.0

[1133] 단계 3: 1-{6'-아세틸-5'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-4-일}-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1134] 1,4-디옥산(15 mL) 중 1-[3-플루오로-6-(트리메틸스타닐)피리딘-2-일]에탄논(1190.10 mg, 3.942 mmol, 3 당량) 및 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(600 mg, 1.314 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(92.22 mg, 0.131 mmol, 0.1 당량)와 CuI(250.22 mg, 1.314 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-{6'-아세틸-5'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-4-일}-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온(500 mg,

51.66%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

[1135] 단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1136] THF(6 mL) 중 1-{6'-아세틸-5'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-4-일}-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온(450 mg, 0.874 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr(2.91 mL, 8.740 mmol, 10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH_4Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(80 mg, 24.19%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.1$.

[1137] 단계 5: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1138] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(80 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 24A, 18.6 mg, 98.8%, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[5'-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 24B, 17.5 mg, 99.7%, ee=98.6%)을 백색 고체로 수득하였다.

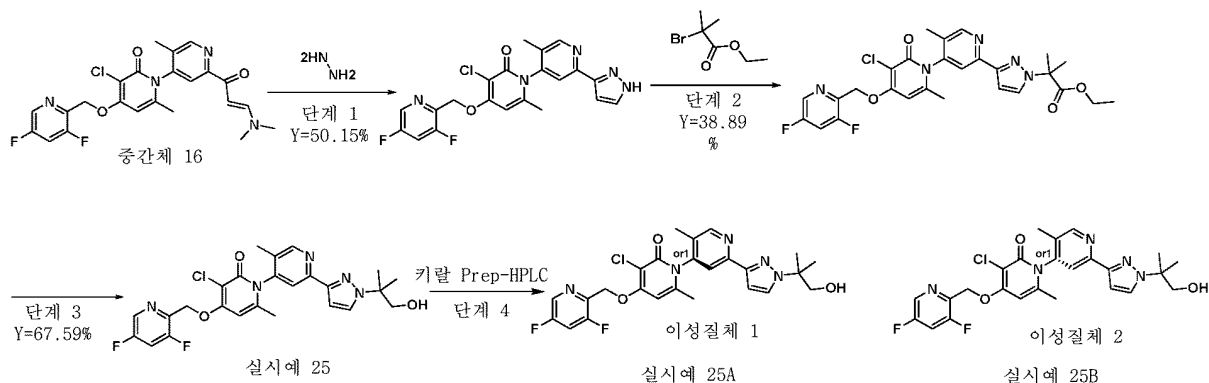
[1139] 실시예 24A:

[1140] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -119.955, -120.122, -120.148, -122.312, -122.337.

[1141] 실시예 24B:

[1142] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -119.954, -120.119, -120.144, -122.307, -122.332.

[1143] 실시예 25, 25A, 25B



[1144]

[1145] 단계 1: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[1146] ACN(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(960 mg, 2.022 mmol, 1.00 당량) 및 K₂CO₃(558.77 mg, 4.044 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 히드라진(20 mL, THF 중 1 M, 20.220 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 50.15%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 444.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.81 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

[1147] 단계 2: 에틸 2-(3-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트:

[1148] DMF(5 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 1.014 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(280.25 mg, 2.028 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 에틸 α-브로모이소부티레이트(988.82 mg, 5.070 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(3-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트(220 mg, 38.89%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 558.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.11 (t, 3H).

[1149] 단계 3: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

[1150] THF(3 mL) 및 MeOH(1 mL) 중 에틸 2-(3-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(1H-피라졸-3-일)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트(160 mg, 0.287 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 NaBH₄(54.24 mg, 1.435 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 반응이 완료되었음을 확인하였다. NH₄Cl 포화 수용액을 첨가하여 생성된 혼합물을 채취한 후, 물(20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 15 mL)로 추

출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 67.59%)을 담황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.9$.

단계 4: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-((1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-((1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온:

라세미체를 키랄 Prep-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 25A, 41.6 mg, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 25B, 47.3 mg, ee= 99.9%)을 백색 고체로 수득하였다.

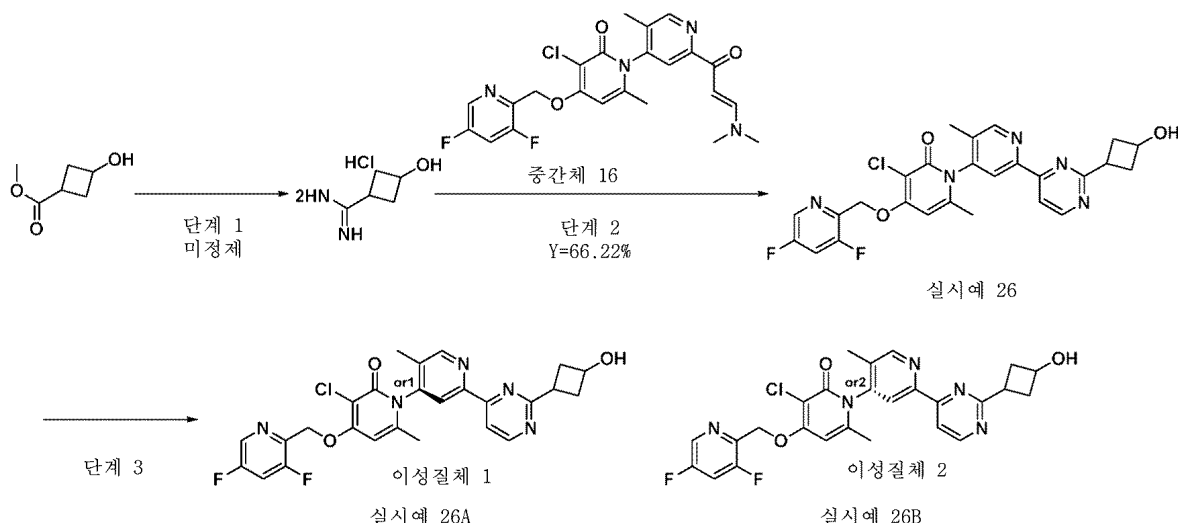
실시예 25A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.10$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.99 (t, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.16, -120.18, -122.36, -122.39.

실시예 25B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.15$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 5.52 - 5.45 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.16, -120.18, -122.37, -122.39.

실시예 26A, 26B



단계 1: 3-히드록시시클로부탄-1-카르복시이미다미드의 제조:

톨루엔(10 mL) 중 NH_4Cl (2.06 g, 38.420 mmol, 5 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0°C 에서 AlMe_3 (19.21 mL, 38.420 mmol, 5 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0°C 에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 메틸 3-히드록시시클로부탄-1-카르복실레이트(1 g, 7.684 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C 에서 MeOH(20 mL)을 첨가하여 반응을 쉼차하였다. 생성

된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(150 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(20 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(10 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 3-히드록시시클로부탄-1-카르복시이미다미드(1.1 g, 미정제)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 5.42 (d, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H).

[1161] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1162] IPA(8 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 0.316 mmol, 1.00 당량), K_2CO_3 (873.08 mg, 6.320 mmol, 20 당량) 및 3-히드록시시클로부탄-1-카르복시이미다미드(360.55 mg, 3.160 mmol, 10 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(2 x 100 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(EA)로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(110 mg, 66.22%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.3$.

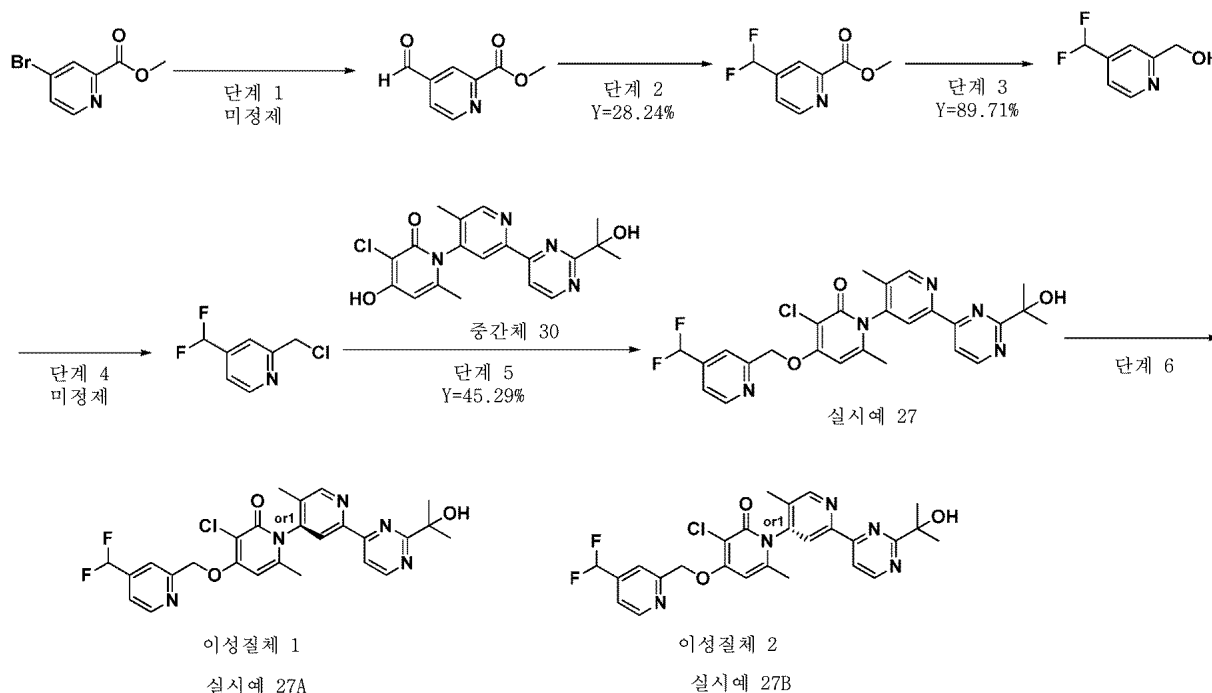
[1163] 단계 3: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1164] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 0.190 mmol, 1 당량)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 26A, 40.4 mg, 40.40%)과 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(3-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 26B, 32.3 mg, 32.3%)을 연분홍색 고체로 수득하였다. [시클로부텐 고리 내 시스/트랜스=4/1]

[1165] 실시예 26A: LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.10, -120.12, -122.28, -122.30.

[1166] 실시예 26B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.13, -122.32, -122.34.

[1167] 실시예 27A, 27B



[1168]

[1169] 단계 1: 메틸 4-포르밀피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1170] 톨루엔(130 mL) 중 메틸 4-브로모피리딘-2-카르복실레이트(10 g, 46.28 mmol, 1.00 당량) 및 TMEDA(10.76 g, 92.57 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(AcO)₂(1.04 g, 4.62 mmol, 0.10 당량)과 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(3.32 g, 9.25 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 일산화탄소/수소(15 atm/15 atm) 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 20 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-포르밀피리딘-2-카르복실레이트(1.70 g, 미정제)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H₂O]⁺=183.8

[1171] 단계 2: 메틸 4-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1172] DCM(8 mL) 중 미정제 메틸 4-포르밀피리딘-2-카르복실레이트(1.50 g, 9.08 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 BAST(6.03 g, 27.24 mmol, 3.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 얼음물(50 mL)에 서서히 부었다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(480 mg, 28.24%)를 연황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=188.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.92 (s, 3H).

[1173] 단계 3: [4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메탄올의 제조:

[1174] THF(4 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 메틸 4-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(430 mg, 2.29 mmol, 1.00 당량) 및 NaBH₄(347 mg, 9.19 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 물(10 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 [4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메탄올(328 mg, 89.71%)을 황색 고체로 수득하였다.

었다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 160.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.63 (d, 2H)

[1175] 단계 4: 2-(클로로메틸)-4-(디플루오로메틸)피리딘의 제조:

[1176] CH_2Cl_2 (3 mL) 중 [4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메탄올 (328 mg, 2.06 mmol, 1.00 당량), DMF (15 mg, 0.20 mmol, 0.1 당량) 및 SOCl_2 (1.5 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 2-(클로로메틸)-4-(디플루오로메틸)피리딘 (700 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 178.0$.

[1177] 단계 5: 3-클로로-4-{[4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메톡시}-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1178] DMF (3 mL) 중 2-(클로로메틸)-4-(디플루오로메틸)피리딘 (201 mg, 1.13 mmol, 2.00 당량), 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (220 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량), K_2CO_3 (392 mg, 2.84 mmol, 5.00 당량) 및 18-크라운-6 (15 mg, 0.06 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물 (10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-{[4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메톡시}-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (136 mg, 45.29%)을 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.2$.

[1179] 단계 6: rel-3-클로로-4-{[4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메톡시}-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-{[4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]메톡시}-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1180] 라세미체 (136 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 27A (56.3 mg, 99.6%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 27B (53.3 mg, 99.4%, ee=99.2%)를 백색 고체로 수득하였다.

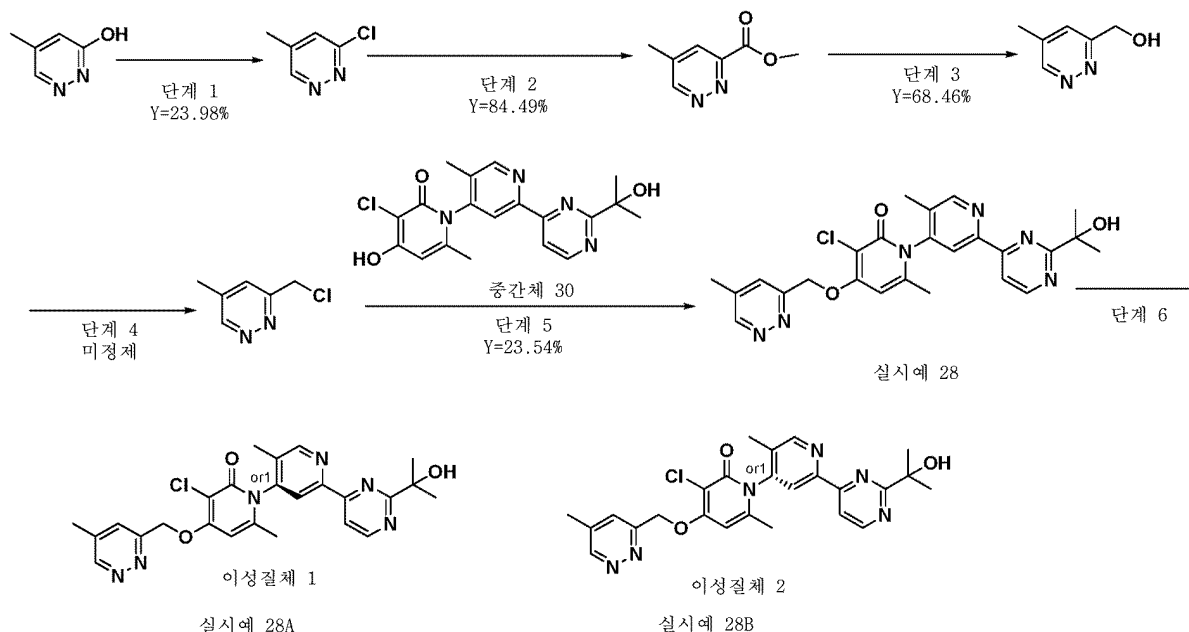
[1181] 실시예 27A:

[1182] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42-7.02 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -115.08.

[1183] 실시예 27B:

[1184] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.02 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -115.08.

[1185] 실시예 28A, 28B



[1186]

[1187] 단계 1: 3-클로로-5-메틸피리다진의 제조:

[1188] POCl_3 (50 mL) 중 5-메틸피리다진-3-올 (5.00 g)의 용액을 질소 분위기 하 80°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 얼음을 이용하여 반응을 켜었다. NaOH 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 9까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-5-메틸피리다진 (1.4 g, 23.98%)을 갈색 액체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 129.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 2.37 (s, 3H).

[1189] 단계 2: 메틸 5-메틸피리다진-3-카르복실레이트의 제조:

[1190] MeOH (10 mL) 중 DIEA (2.01 g, 15.55 mmol, 2.00 당량) 및 3-클로로-5-메틸피리다진 (1.00 g, 7.77 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.63 g, 0.77 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 일산화탄소 분위기 하 100°C 에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-메틸피리다진-3-카르복실레이트 (1.00 g, 84.49%)를 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[1191] 단계 3: (5-메틸피리다진-3-일)메탄올의 제조:

[1192] THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 메틸 5-메틸피리다진-3-카르복실레이트 (500 mg, 3.28 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 NaBH_4 (621 mg, 16.43 mmol, 5.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 CHCl_3 과 이소프로판올 (3:1) (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 (5-메틸피리다진-3-일)메탄올 (280 mg, 68.64%)을 담황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 125.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[1193] 단계 4: 3-(클로로메틸)-5-메틸피리다진의 제조:

[1194] CH_2Cl_2 (3 mL) 중 (5-메틸피리다진-3-일)메탄올 (280 mg, 2.25 mmol, 1.00 당량), DMF (16 mg, 0.22 mmol, 0.10

당량) 및 SOCl_2 (1.5 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-(클로로메틸)-5-메틸피리다진(280 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 143.1$.

[1195] 단계 5: 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-4-[(5-메틸피리다진-3-일)메톡시]-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1196] DMF (2 mL) 중 3-(클로로메틸)-5-메틸피리다진(147 mg, 1.03 mmol, 2 당량), 3-클로로-4-히드록시-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), K_2CO_3 (357 mg, 2.58 mmol, 5.00 당량) 및 18-크라운-6 (13 mg, 0.05 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-4-[(5-메틸피리다진-3-일)메톡시]-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60 mg, 23.54%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.1$.

[1197] 단계 6: rel-3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-4-[(5-메틸피리다진-3-일)메톡시]-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-4-[(5-메틸피리다진-3-일)메톡시]-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1198] 라세미체(60 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 28A(19.1 mg, 98.7%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 28B(18.4 mg, 98.7%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

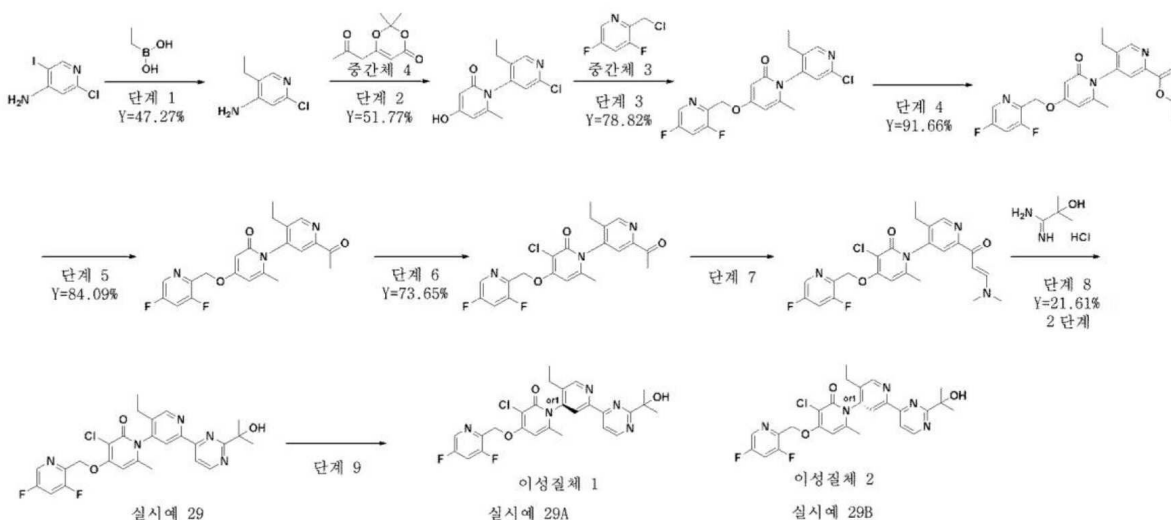
[1199] 실시예 28A:

[1200] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1201] 실시예 28B:

[1202] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1203] 실시예 29A, 28B



[1204]

[1205] 단계 1: 2-클로로-5-에틸피리딘-4-아민의 제조:

[1206] 톨루엔(500 mL) 및 H₂O(50 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(5.50 g, 21.61 mmol, 1.00 당량) 및 보론산, 에틸-(3.19 g, 43.22 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Cs₂CO₃(21.13 g, 64.84 mmol, 3.00 당량)과 Pd(dppf)Cl₂(880.38 mg, 1.08 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응액을 실온에서 물(1.5 L)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(500 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2-클로로-5-에틸피리딘-4-아민(1.60 g, 47.27%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =157.1. ¹H NMR (400 Mhz, 클로로포름-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.33 (br, 2H), 2.46 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

[1207] 단계 2: 2'-클로로-5'-에틸-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1208] 1,4-디옥산(40 mL) 중 2-클로로-5-에틸피리딘-4-아민(1.60 g, 10.21 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(3.76 g, 20.43 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 농축 H₂SO₄(1.00 g, 10.21 mmol, 1.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 물(3 x 20 mL)로 세정하였다. 잔류물을 헥산(200 mL)으로 분쇄하여 정제하여 2'-클로로-5'-에틸-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.4 g, 51.77%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =265.2. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.07 (t, 3H).

[1209] 단계 3: 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1210] DMF(50 mL) 중 2'-클로로-5'-에틸-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.20 g, 4.53 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(1.11 g, 6.80 mmol, 1.50 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 18-크라운-6(0.12 g, 0.45 mmol, 0.10 당량)과 K₂CO₃(1.25 g, 9.06 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 물(50 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g, 78.82%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =392.1. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.25 (d, 2H), 2.45 - 2.23 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.08 (t, 3H).

[1211] 단계 4: 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1212] 1,4-디옥산(20 mL) 중 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g, 3.57 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(2.58 g, 7.14 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(125 mg, 0.18 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 물(100 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g,

91.66%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 428.1$.

[1213] 단계 5: 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1214] THF(10 mL) 중 4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g, 3.27 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 0℃에서 농축 HCl(1 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온에서 물(50 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(40 mL)로 세정하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.10 g, 84.09%)을 갈색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 400.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.25 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[1215] 단계 6: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1216] 이소프로필 알코올(20 mL) 중 2'-아세틸-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.00 g, 2.50 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 NCS(0.37 g, 2.75 mmol, 1.10 당량)와 디클로로아세트산(0.02 g, 0.15 mmol, 0.06 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 물(60 mL)을 첨가하여 반응을 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세정하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(800 mg, 73.65%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 434.2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[1217] 단계 7: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1218] DMF-DMA(4 mL)에, 질소 분위기 하 실온에서 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(400 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 489.2$.

[1219] 단계 8: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

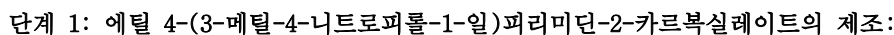
[1220] 디메틸포름아미드(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5'-에틸-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 0.92 mmol, 100% 수율로 가정함, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2-히드록시-2-메틸프로판아미다미드 히드로클로라이드(1.27 g, 2.76 mmol, 10.00 당량)와 K_2CO_3 (1.28 g, 2.76 mmol, 10.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온에서 물(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(5 x 100 mL)로 세정하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하고, 잔류물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-에틸-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(105 mg, 21.61%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.3$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50

라세미 혼합물(100 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시킨 후 동결건조시켜 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5'-에틸-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-6-메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 29A, 이성질체 1, 36.2 mg, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5'-에틸-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-6-메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 29B, 이성질체 2, 32.3 mg, ee=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.50–2.34 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.51–2.37 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

실시예 30



- 159 -

[1233] 단계 2: 에틸 4-(4-아미노-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1234] EtOH(15 mL) 중 에틸 4-(3-메틸-4-니트로피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(1.00 g, 3.60 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 압력 탱크 내 Pd/C(0.38 g, 충분함, 10 중량%)을 첨가하였다. 30 atm의 수소 압력 하 실온에서 40분 동안 혼합물에 수소첨가하고, 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(5 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하였다. 에틸 4-(4-아미노-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(0.86 g, 96.43%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =248.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.54 (br, 2H), 4.38 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).

[1235] 단계 3: 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-3-메틸피라졸-1-일]피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1236] 디옥산(10 mL) 중 에틸 4-(4-아미노-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(0.86 g, 3.47 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(1.60 g, 8.69 mmol, 2.50 당량)의 용액을 질소 분위기 하 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 농축 H₂SO₄(0.29 mL, 35.48 mmol, 1.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물에 물(1 mL)에 용해시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-3-메틸피라졸-1-일]피리미딘-2-카르복실레이트(0.80 g, 64.73%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =356.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (br, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

[1237] 단계 4: 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1238] DMF(5 mL) 중 에틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-3-메틸피라졸-1-일]피리미딘-2-카르복실레이트(0.70 g, 1.97 mmol, 1.00 당량) 및 Na₂CO₃(0.42 g, 3.94 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(0.48 g, 2.95 mmol, 1.50 당량)과 18-크라운-6(0.20 g, 0.78 mmol, 0.40 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키펑하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(0.50 g, 52.61%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =483.2

[1239] 단계 5: 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

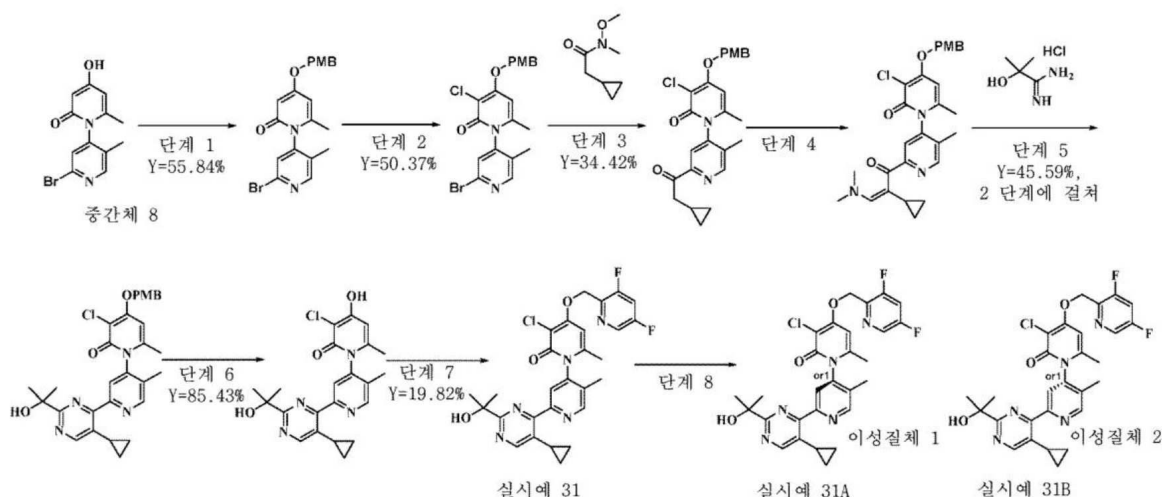
[1240] 프로판-2-올(2 mL) 중 에틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(0.50 g, 1.03 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로아세트산(13 mg, 0.10 mmol, 0.10 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 NCS(0.15 g, 1.14 mmol, 1.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 2-프로판올(3 x 1 mL)로 세정하였다. 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(0.45 g, 84.00%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =517.1

[1241] 단계 6: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{1-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3-메틸피라졸-4-일}-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1242] THF(2 mL) 중 에틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-2-카르복실레이트(330 mg, 0.64 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -10℃에서 MeMgBr(3.2 mL, 6.40 mmol, 10 당량, THF 중 2 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃

에서 20분 동안 교반하였다. 실온에서 NH_4Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-1-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3-메틸피라졸-4-일}-6-메틸피리딘-2-온(77 mg, 24.08%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503.05$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.19, -120.21, -122.42, -122.44.

[1243] 실시예 31A, 31B



[1244]

[1245] 단계 1: 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1246] DMF(50 mL) 중 2'-브로모-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(7.00 g, 23.72 mmol, 1.00 당량)의 용액에, PMBCl(11.14 g, 71.15 mmol, 3.00 당량), K_2CO_3 (13.11 g, 94.872 mmol, 4.00 당량) 및 18-크라운-6(310 mg, 1.19 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EA(500 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(200 mL)과 염수(200 mL)로 세정한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.5 g, 55.84%)을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.0/417.0$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.12 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.85 (s, 3H).

[1247] 단계 2: 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1248] IPA(20 mL) 중 2'-브로모-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.50 g, 13.24 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(1.95 g, 14.57 mmol, 1.10 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 2,2-디클로로아세트산(100 mg, 0.80 mmol, 0.06 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 여과로 침전된 고체를 수집하여 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3 g, 50.37%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

[1249] 단계 3: 3-클로로-2'-(2-시클로프로필아세틸)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

- [1250] 톨루엔(50 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.50 g, 3.34 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 i-PrMgCl(3.34 mL, 6.67 mmol, 2 당량, THF 중 2 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 2-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(22.39 g, 16.68 mmol, 5.00 당량)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액(10 mL)을 첨가하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-2'-(2-시클로프로필아세틸)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(520 mg, 34.42%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =453.2.
- [1251] 단계 4/5: 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:
- [1252] DMF-DMA(4 mL) 중 3-클로로-2'-(2-시클로프로필아세틸)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(520 mg, 1.15 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-2'-(2-(2-시클로프로필-3-(디메틸아미노)프로판-2-에노일)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(550 mg, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.
- [1253] 상기 미정제물(100% 수율로 가정함, 1.00 당량)을 IPA(3 mL)에 재용해시키고, 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드 히드록로라이드(1.11 g, 10.83 mmol, 10.00 당량)와 K₂CO₃(1.50 g, 10.83 mmol, 10.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3 x 10 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(270 mg, 45.59%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =547.2.
- [1254] 단계 6: 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:
- [1255] DCM(3 mL) 중 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(270 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산(10 mL)으로 분쇄하여 정제하여 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(180 mg, 85.43%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =427.2.
- [1256] 단계 7: 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:
- [1257] DMF(2 mL) 중 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-히드록시-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(175 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(74 mg, 0.45 mmol, 1.10 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 18-크라운-6(5.42 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)과 K₂CO₃(169.96 mg, 1.23 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EA(20 mL)로 희석한 후, H₂O(3 x 20 mL)로 세정하고, 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(45 mg, 19.82%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =554.1.
- [1258] 단계 8: (실시예 31A, 이성질체 1) rel-3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-

일)-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-2'-(5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1259] 3-클로로-2'-[5-시클로프로필-2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(라세미체, 40 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 31A(11.1 mg, ee=98.5%)를 연황색 고체로 수득하고, 실시예 31B(11.1 mg, ee=99.6%)를 연황색 고체로 수득하였다.

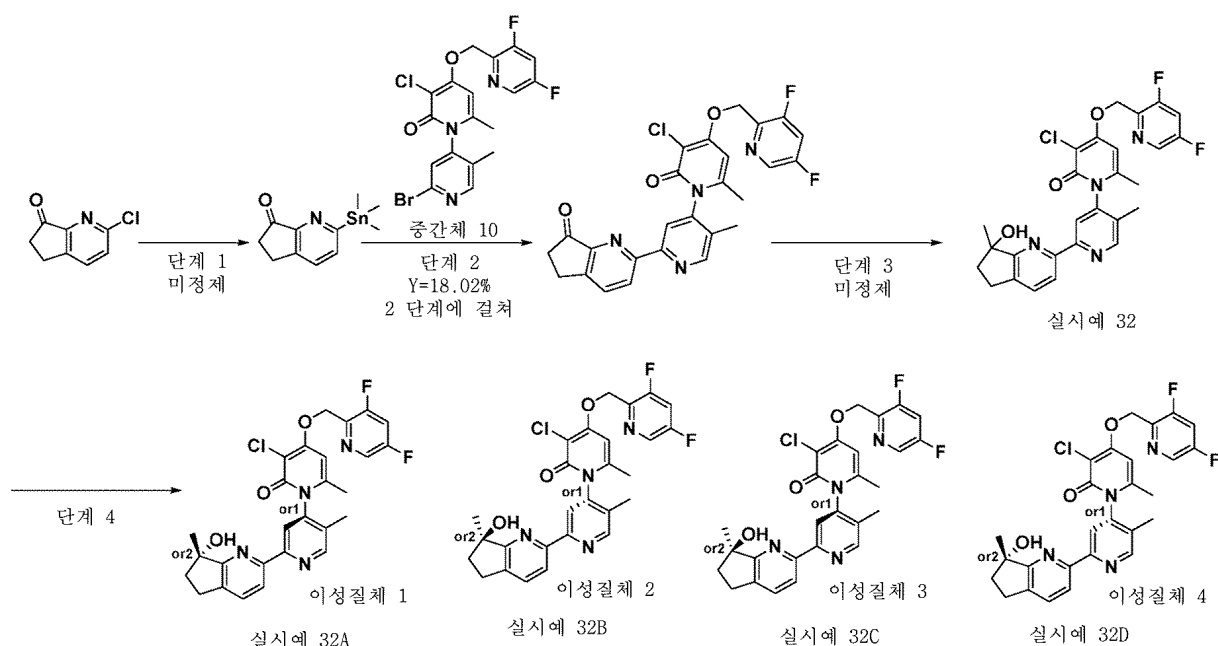
[1260] 실시예 31A:

[1261] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=554.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.75 (td, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.35.

[1262] 실시예 31B:

[1263] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=554.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.02 - 0.88 (m, 2H), 0.84 - 0.73 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1264] 실시예 32A, 32B, 32C, 32D



[1265]

[1266] 단계 1: 2-(트리메틸스타닐)-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온의 제조:

[1267] 디옥산(8 mL) 중 2-클로로-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-7-온(250 mg, 1.492 mmol, 1.00 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(209 mg, 0.298 mmol, 0.20 당량), AsPh₃(91 mg, 0.298 mmol, 0.20 당량) 및 Sn₂Me₆(488 mg, 1.492 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=298.0.

[1268] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1269] 이전 단계에서의 반응 용액에, 실온에서 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메

틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(328 mg, 0.719 mmol, 0.6 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(168 mg, 0.240 mmol, 0.20 당량) 및 CuI(228 mg, 1.199 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액(3 x 150 mL)으로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-{7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-[1,4'-바이피리딘]-2-온(110 mg, 2단계에 걸쳐 18.02%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 508.8. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

[1270] **단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-{7-히드록시-7-메틸-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1271] THF(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-{7-옥소-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.393 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -10℃에서 MeMgBr(1.31 mL, 3.93 mmol, 10.00 당량, THF 중 3 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. -10℃에서 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-{7-히드록시-7-메틸-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(220 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 525.2.

[1272] **단계 4: rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-{7-히드록시-7-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-{7-히드록시-7-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-{7-히드록시-7-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-(R)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-{7-히드록시-7-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1273] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-{7-히드록시-7-메틸-5H,6H-시클로펜타[b]피리딘-2-일}-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(220 mg, 미정제)을 Prep-HPLC로 분리하여 2개의 분획을 수득하였다. 첫 번째 피크(50 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 **실시예 32A**(17.8 mg, 95.7% 순도, ee=100%)와 **실시예 32B**(17.3 mg, 95.0% 순도, ee=97.17%)를 백색 고체로 수득하였다. 두 번째 피크(60 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 **실시예 32C**(22.8 mg, 97.8% 순도, ee=98.67%)와 **실시예 32D**(23.5 mg, 97.3% 순도, ee=96.46%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1274] **실시예 32A:**

[1275] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 525.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.33.

[1276] **실시예 32B:**

[1277] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 525.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F

NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.28, -122.30.

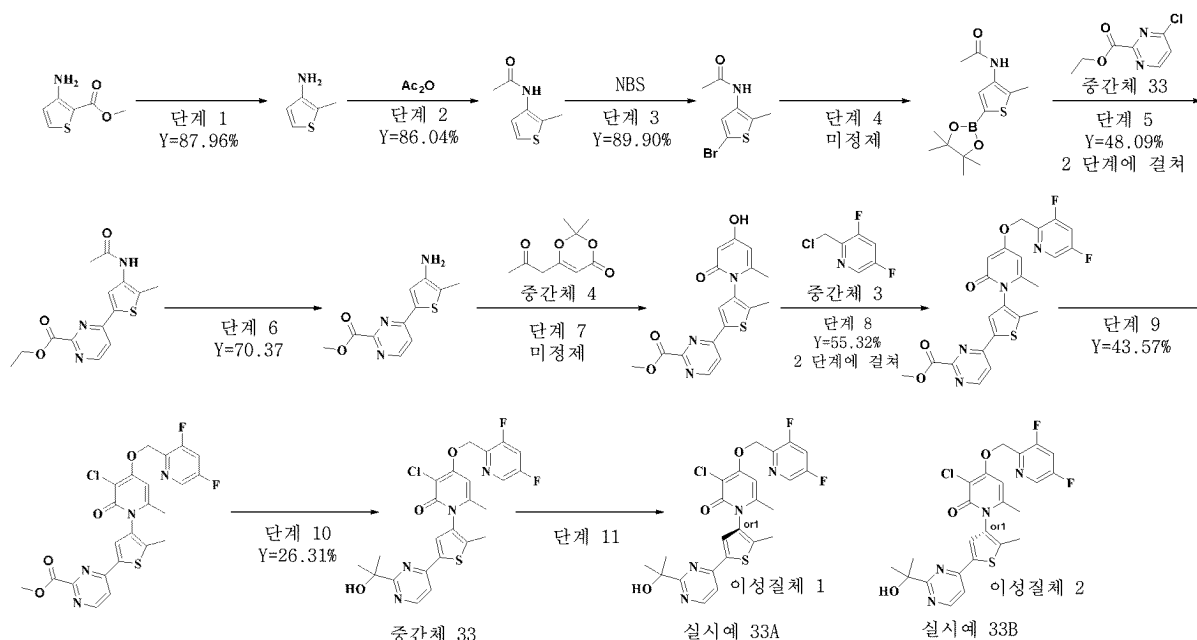
실시예 32C:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.35.

실시예 32D:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.35.

실시예 33A, 33B



단계 1: 2-메틸티오펜-3-아민의 제조:

1,4-디옥산 중 LAH(14.49 g, 381.70 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 95℃에서 1,4-디옥산 중 메틸 3-아미노티오펜-2-카르복실레이트(30.00 g, 190.85 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 95℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링 하였다. LCMS로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 물(14.5 mL), 15% NaOH 수용액(43.5 mL) 및 물(14.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2-메틸티오펜-3-아민(19.00 g, 87.96%)을 검은색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =114.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.48 (br, 2H), 2.11 (s, 3H).

단계 2: N-(2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드의 제조:

톨루엔 중 2-메틸티오펜-3-아민(10.00 g, 88.35 mmol, 1.00 당량) 및 CH₃COOK(11.27 g, 114.86 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 Ac₂O(10.86 mL, 114.86 mmol, 1.30 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM(30 mL)에 용해

시켰다. 조합한 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드(11.80 g, 86.04%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =156.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

[1288] 단계 3: N-(5-브로모-2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드의 제조:

아세트니트릴 중 N-(2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드(11.80 g, 76.02 mmol, 1.00 당량) 및 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(13.53 g, 76.02 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 공기 분위기 하 실온에서. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 염수(50 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(5-브로모-2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드(16.00 g, 89.90%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =233.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[1290] 단계 4: N-[2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-3-일]아세트아미드의 제조:

1,4-디옥산(50 mL) 중 N-(5-브로모-2-메틸티오펜-3-일)아세트아미드(10.00 g, 42.71 mmol, 1.00 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(14.10 g, 55.53 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CH₃COOK(12.58 g, 128.14 mmol, 3.00 당량)와 Pd(dppf)Cl₂(1.56 g, 2.13 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 1,4-디옥산(3 x 10 mL)으로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 N-[2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-3-일]아세트아미드(11.00 g, 미정제)를 검은색 고체로 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =282.2.

[1292] 단계 5: 에틸 4-(4-아세트아미도-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

1,4-디옥산/H₂O(50 mL/10 mL) 중 N-[2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-3-일]아세트아미드(9.00 g, 32.00 mmol, 100% 수율로 가정함, 1.00 당량) 및 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트(7.76 g, 41.61 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(13.27 g, 96.02 mmol, 3.00 당량)과 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(2.61 g, 3.20 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 염수(50 mL)로 희석하고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(4-아세트아미도-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(4.70 g, 48.09%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =306.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H).

[1294] 단계 6: 메틸 4-(4-아미노-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

에틸 4-(4-아세트아미도-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(4.70 g, 15.39 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 MeOH 중 HCl(가스)(10 mL, MeOH 중 4 M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(4-아미노-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(2.70 g, 70.37%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =250.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[1296] 단계 7: 메틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸티오펜-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

조:

- [1297] 1,4-디옥산(30 mL) 중 메틸 4-(4-아미노-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(1.70 g, 6.81 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(1.63 g, 8.86 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 농축 H₂SO₄(0.67 g, 6.81 mmol, 1.00 당량)을 1분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O(100 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(5 x 6 mL)로 세정하여 메틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸티오펜-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트(2.00 g, 82.06%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 358.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.94 - 8.91 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).
- [1298] 단계 8: 메틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:
- [1299] DMF(3 mL) 중 메틸 4-[4-(4-히드록시-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일)-5-메틸티오펜-2-일]피리미딘-2-카르복실레이트(1.20 g, 3.35 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(600.42 mg, 3.69 mmol, 1.10 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 18-크라운-6(90.12 mg, 0.33 mmol, 0.10 당량)과 K₂CO₃(2.32 g, 16.79 mmol, 5.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(900 mg, 55.32%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 485.0.
- [1300] 단계 9: 메틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:
- [1301] IPA(4 mL) 중 메틸 4-(4-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2-메틸-6-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(900 mg, 1.85 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(322 mg, 2.41 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(24 mg, 0.18 mmol, 0.10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 염수(50 mL)에 붓고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(420 mg, 43.57%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 519.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 5.48 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
- [1302] 단계 10: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온의 제조:
- [1303] THF(3 mL) 중 메틸 4-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-5-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(380 mg, 0.73 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr(3.66 mL, 7.32 mmol, 10.00 당량, THF 중 2 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(40 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 미정제 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온(154 mg, 미정제)을 연황색 고체로 수득하였

다. 미정제 생성물(154 mg)을 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온(100 mg, 26.31%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =519.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[1304] 단계 11: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1305] 라세미 혼합물(100.00 mg)을 Prep-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온(실시예 33A, 이성질체 1, 26.20 mg, ee=100%)을 연황색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-{5-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2-메틸티오펜-3-일}-6-메틸피리딘-2-온(실시예 33B, 이성질체 2, 33.50 mg, ee=99.70%)을 백색 고체로 수득하였다.

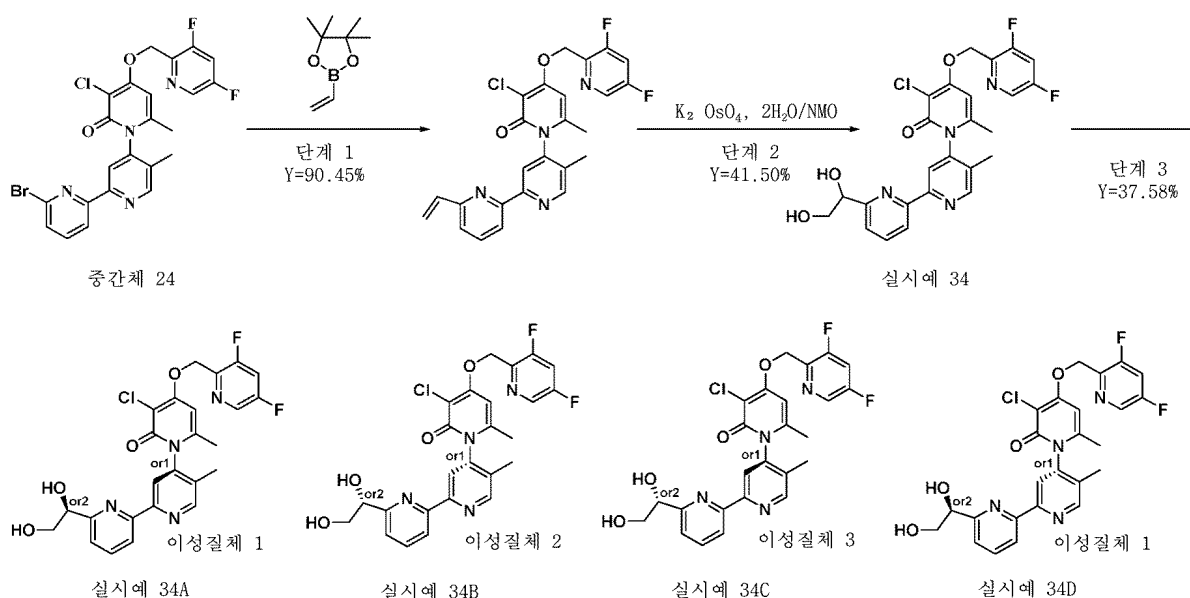
[1306] 실시예 33A:

[1307] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =519.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.20, -122.40, -122.43.

[1308] 실시예 33B:

[1309] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =519.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.20, -122.40, -122.43.

[1310] 실시예 34A, 34B, 34C, 34D



[1311]

[1312] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1313] 1,4-디옥산(3.50 mL) 및 H₂O(0.70 mL) 중 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(220 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량), K₂CO₃(114 mg, 0.82 mmol, 2.00

당량) 및 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(128 mg, 0.82 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(35 mg, 0.04 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(180 mg, 90.45%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=481.0.

[1314] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1315] THF(2 mL) 및 t-BuOH(0.66 mL) 중 NMO(88 mg, 0.75 mmol, 2.00 당량) 및 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(6-에테닐피리딘-2-일)-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(180 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 K₂OsO₄·2H₂O(78 mg, 0.19 mmol, 0.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 티오황산소듐 포화 수용액(30 ml)을 이용하여 반응을 퀀칭하고, EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물(150 mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(80 mg, 41.50%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=515.1.

[1316] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1317] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시에틸)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 2개의 피크를 얻었다. 첫 번째 피크를 Prep-키랄-SFC로 분리하여 실시예 34A(10.2 mg, ee=99.32%)와 실시예 34B(8.3 mg, ee=96.92%)를 백색 고체로 수득하였다. 두 번째 피크를 Prep-키랄-SFC로 분리하여 실시예 34C(16 mg, ee=100%)와 실시예 34D(10.6 mg, ee=98.18%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1318] 실시예 34A:

[1319] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=515.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.11 (td, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.45 (d, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.34, -122.36.

[1320] 실시예 34B:

[1321] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=515.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.11 (td, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.45 (d, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.34, -122.36.

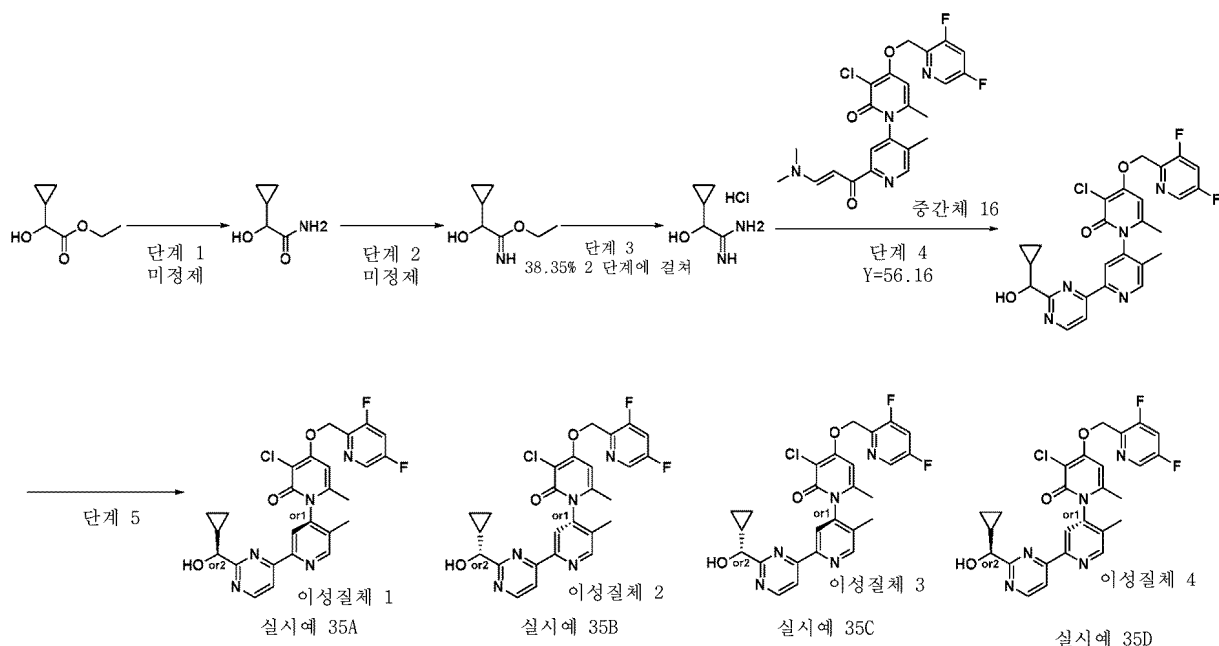
[1322] 실시예 34C:

[1323] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=515.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.45 (d, 1H), 4.74 - 4.55 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.34, -122.36.

[1324] 실시예 34D:

[1325] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515.05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.45 (d, 1H), 4.74 - 4.55 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.34, -122.36.

[1326] 실시예 35A, 35B, 35C, 35D



[1327]

[1328] 단계 1: 2-시클로프로필-2-히드록시아세트아미드의 제조:

[1329] 아세톤(20 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 에틸 2-시클로프로필-2-히드록시아세테이트(1.20 g, 8.33 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 MnO_2 (1.45 g, 16.66 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(PE:EA=1:1, R_f =0.2)로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 2-시클로프로필-2-히드록시아세트아미드(1.00 g, 미정제)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 - 6.91 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 1.17 - 0.87 (m, 1H), 0.43 - 0.23 (m, 4H).

[1330] 단계 2 및 3: 2-시클로프로필-2-히드록시에탄이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[1331] THF(10 mL) 중 2-시클로프로필-2-히드록시아세트아미드(800 mg, 6.949 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 테트라플루오로보라나이드; 트리에틸옥시다늄(tetrafluoroboranuide; triethyloxidanium)(1716 mg, 9.034 mmol, 1.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 에틸 2-시클로프로필-2-히드록시에탄이미데이트를 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 상기 혼합물에, 0°C에서 MeOH(20 mL) 중 NH_3 (가스)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(20 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액에 0°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 HCl(가스)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, EA(3 x 10 mL)로 세정하였다. 2-시클로프로필-2-히드록시에탄이미다미드 히드로클로라이드(400 mg, 38.35%)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 - 8.54 (m, 4H), 6.69 - 5.55 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.21 - 1.01 (m, 1H), 0.68 - 0.52 (m, 1H), 0.54 - 0.25 (m, 3H).

[1332] 단계 4: 3-클로로-2'-{2-[시클로프로필(히드록시)메틸]피리미딘-4-일}-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1333] IPA 중 2-시클로프로필-2-히드록시에탄이미다미드 히드록로라이드(285 mg, 1.89 mmol, 3.00 당량), 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (873 mg, 6.32 mmol, 10.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-2'-{2-[시클로프로필(히드록시)메틸]피리미딘-4-일}-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(190 mg, 56.16%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 526.0.

[1334] 단계 5: rel-3-클로로-2'-{2-[시클로프로필(히드록시)메틸]피리미딘-4-일}-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 35A 및 35B 및 35C 및 35D)의 제조:

[1335] 라세미체(190 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 35A 및 35B의 혼합물(90 mg)을 백색 고체로 수득하고, 실시예 35C 및 35D의 혼합물(85 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

[1336] 첫 번째 라세미체(90 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 35A(33.4 mg, 99.2%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 35B(30.3 mg, 99.7%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1337] 두 번째 라세미체(85 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 35C(26.7 mg, 99.8%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 35D(23.8 mg, 99.4%, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1338] 실시예 35A:

[1339] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 526.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.17, -122.32, -122.35.

[1340] 실시예 35B:

[1341] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 526.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.23 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 0.49 - 0.34 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.32, -122.34.

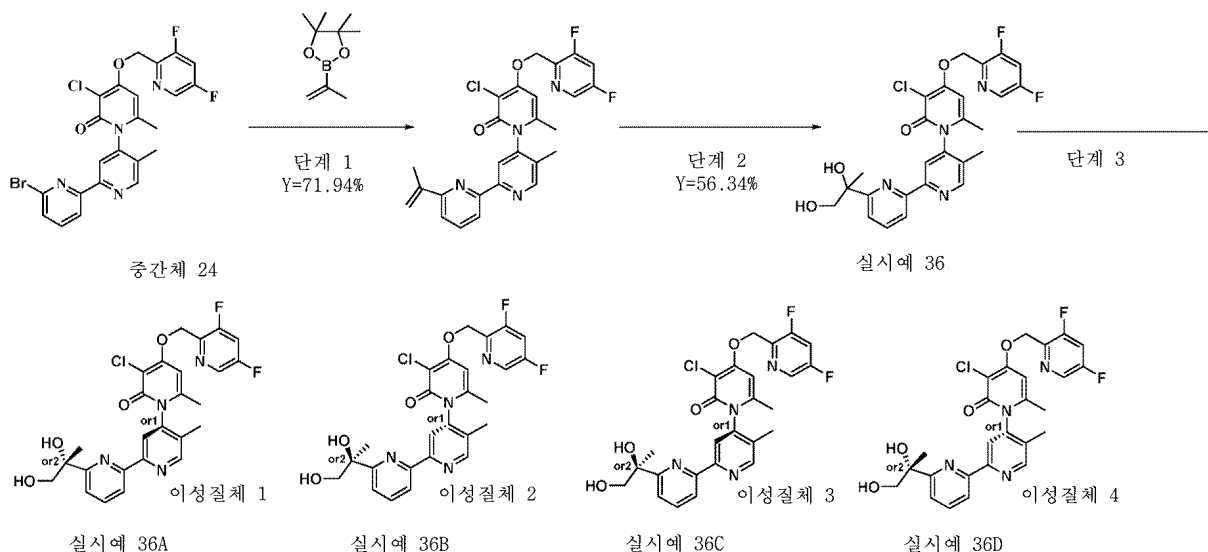
[1342] 실시예 35C:

[1343] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 526.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.23 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 0.49 - 0.36 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.32, -122.34.

[1344] 실시예 35D:

[1345] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 526.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.51 (d, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.17, -122.32, -122.35.

[1346] 실시예 36A, 36B, 36C, 36D



[1347]

[1348]

단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1349]

디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 2'-(6-브로모피리딘-2-일)-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(142 mg, 0.84 mmol, 1.50 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CsF(170 mg, 1.12 mmol, 2.00 당량)과 Pd(PPh₃)₄(130 mg, 0.11 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응액을 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 71.94%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 495.2

[1350]

단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1351]

THF(3 mL) 및 t-BuOH(1 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-[6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일]-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량) 및 NMO(57 mg, 0.48 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂OsO₄·2H₂O(45 mg, 0.12 mmol, 0.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(2 x 3 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg, 56.34%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.19 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.33, -122.35.

[1352]

단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온

일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1353] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(1,2-디히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 **실시예 36A**(11.6 mg, ee=100%), **실시예 36B**(13.1 mg, ee=99.34%), 및 **실시예 36C** 및 **36D**의 혼합물(56.0 mg)을 백색 고체로 수득하였다. **실시예 36C** 및 **36D**의 혼합물(56.0 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 추가로 분리하여 **실시예 36C**(10.4 mg, ee=100%)와 **실시예 36D**(11.5 mg, ee=99.78%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1354] **실시예 36A:**

[1355] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.14, -122.30, -122.33.

[1356] **실시예 36B:**

[1357] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.14, -122.31, -122.33.

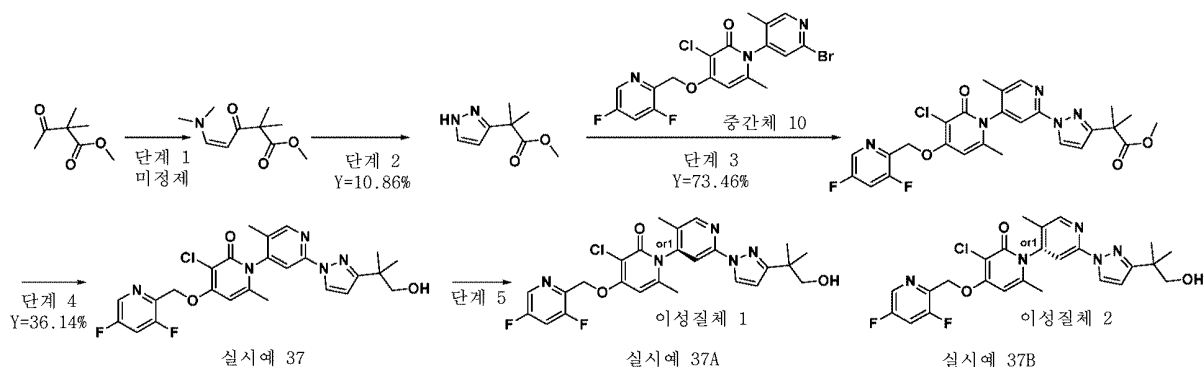
[1358] **실시예 36C:**

[1359] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.04, -120.06, -122.13, -122.16.

[1360] **실시예 36D:**

[1361] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.09, -120.11, -122.26, -122.28.

[1362] **실시예 37A, 37B**



[1363]

[1364] **단계 1: 메틸 (4Z)-5-(디메틸아미노)-2,2-디메틸-3-옥소펜트-4-에노에이트의 제조:**

[1365] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 메틸 2,2-디메틸-3-옥소부타노에이트(4 g, 27.745 mmol, 1 당량)와 DMF-DMA(25 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을

추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=200.1.

[1366] **단계 2: 메틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)프로파노에이트의 제조:**

[1367] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 메틸 (4Z)-5-(디메틸아미노)-2,2-디메틸-3-옥소헵트-4-에노에이트(1.50 g, 미정제)와 히드라진(10 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 메틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)프로파노에이트(500 mg, 10.86%)를 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=169.2. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 6.98 (m, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

[1368] **단계 3: 메틸 2-(1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조:**

[1369] 1,4-디옥산(6 mL) 중 메틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)프로파노에이트(220 mg, 1.31 mmol, 1.50 당량) 및 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(400 mg, 0.87 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 실온에서 CuI(33 mg, 0.17 mmol, 0.20 당량), K₂CO₃(185 mg, 1.75 mmol, 2.00 당량) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(49 mg, 0.35 mmol, 0.40 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응액을 물(100 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-일)-2-메틸프로파노에이트(350 mg, 73.46%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=544.3. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 2H), 5.45 - 5.40 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

[1370] **단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1371] DCM(3 mL) 및 MeOH(3 mL) 중 메틸 2-(1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-일)-2-메틸프로파노에이트(300 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 0°C에서 NaBH₄(625 mg, 16.56 mmol, 30.00 당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물(100 mL)에 붓고, CH₂Cl₂(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 35.14%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.3.

[1372] **단계 5: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1373] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(80 mg)을 Prep-키랄-SFC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 37A, 28.6 mg, ee=97.82%)과 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 37B, 22.8 mg, ee=98.44%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1374] **실시예 37A:**

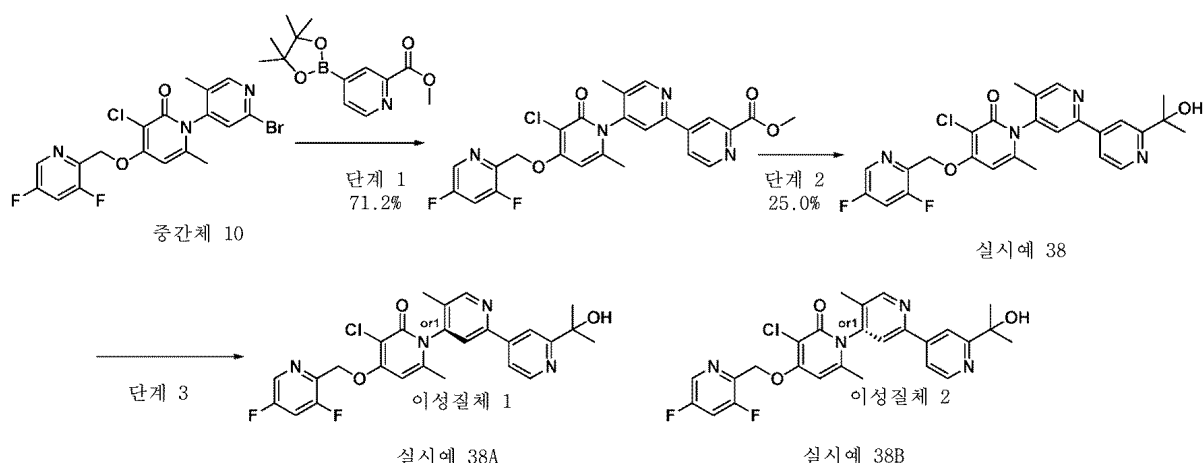
[1375] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 - 8.59 (m, 1H), 8.54 (s, 1H),

8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 - 6.45 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 3.47 (d, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.148, -120.173, -122.343, -122.369.

[1376] 실시예 37B:

[1377] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 3.47 (d, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.145, -120.170, -122.340, -122.365.

[1378] 실시예 38A, 38B



[1379]

[1380] 단계 1: 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1381] 디옥산(15 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.09 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(576 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 CsF (332 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량)과 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80 mg, 0.11 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리딘-2-카르복실레이트(400 mg, 71.23%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.1$.

[1382] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1383] THF(20 mL) 중 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리딘-2-카르복실레이트(400 mg, 0.78 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0°C에서 MeMgBr (2.60 mL, 7.80 mmol, 10.00 당량, THF 중 3 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C에서 NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 25.00%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.9$.

[1384] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1385] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(140 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 38A(41.3 mg, ee=100%)와 실시예 38B(43.8 mg, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

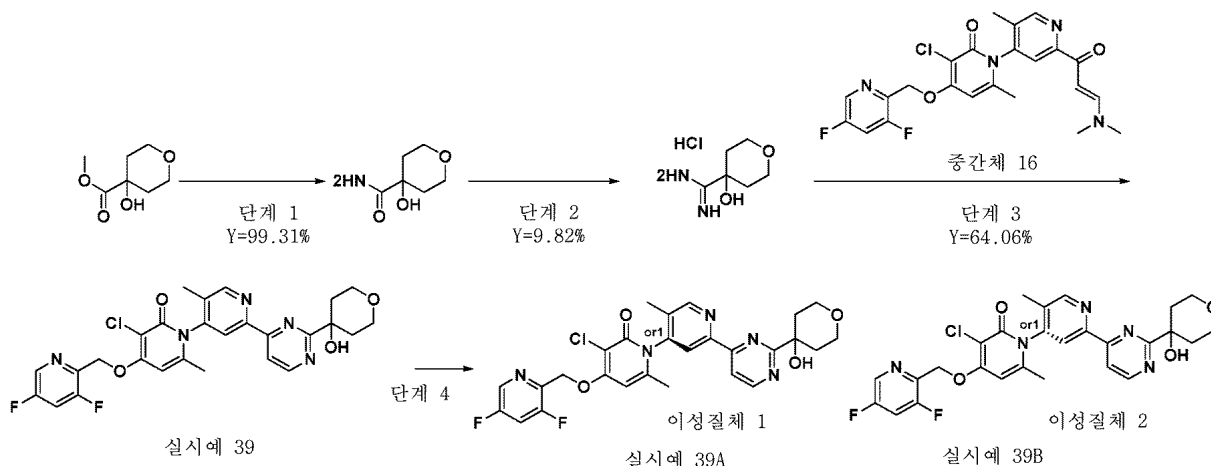
[1386] 실시예 38A:

[1387] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =513.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (td, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.36.

[1388] 실시예 38B:

[1389] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =513.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.39 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.32 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.36.

[1390] 실시예 39A, 39B



[1391]

[1392] 단계 1: 4-히드록시옥산-4-카르복사미드의 제조:

[1393] MeOH 중 NH₃(가스)(30 mL, 4 M) 중 메틸 4-히드록시옥산-4-카르복실레이트(3 g, 18.73 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 4-히드록시옥산-4-카르복사미드(2.70 g, 99.31%)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.83 - 3.48 (m, 4H), 2.09 - 1.75 (m, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 2H).

[1394] 단계 2: 4-히드록시옥산-4-카르복사이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[1395] THF(60 mL) 중 4-히드록시옥산-4-카르복사미드(2.70 g, 18.60 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 테트라플루오로보라뉴이드; 트리에틸옥시다늄(5.30 g, 27.90 mmol, 1.50 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(40 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에, 0℃에서 MeOH 중 NH₃(가스)(30 mL, 4 M)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(50 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에, 0℃에서 1,4-디옥산 중 HCl(가스)(10 mL, 7 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, EA(10 mL)로 세정하였다.

필터 케이크를 진공 하에서 농축시켰다. 4-히드록시옥산-4-카르복스이미다미드 히드로클로라이드(330 mg, 9.82%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1396] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(4-히드록시옥산-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1397] IPA(5 mL) 중 4-히드록시옥산-4-카르복스이미다미드 히드로클로라이드(380 mg, 2.10 mmol, 5.00 당량), K₂CO₃(580 mg, 4.20 mmol, 10.00 당량) 및 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.42 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(2 x 100 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(Et₃N이 0.1% 함유된 EA)로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(4-히드록시옥산-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(4-히드록시옥산-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg, 64.06%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=556.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 6.29 (br, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 2.20 - 1.95 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H).

[1398] 단계 4: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1399] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(4-히드록시옥산-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(150 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 39A, 이성질체 1, 37.2 mg, ee=99.58%)과 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 39B, 이성질체 2, 35.3 mg, ee=99.63%)을 백색 고체로 수득하였다.

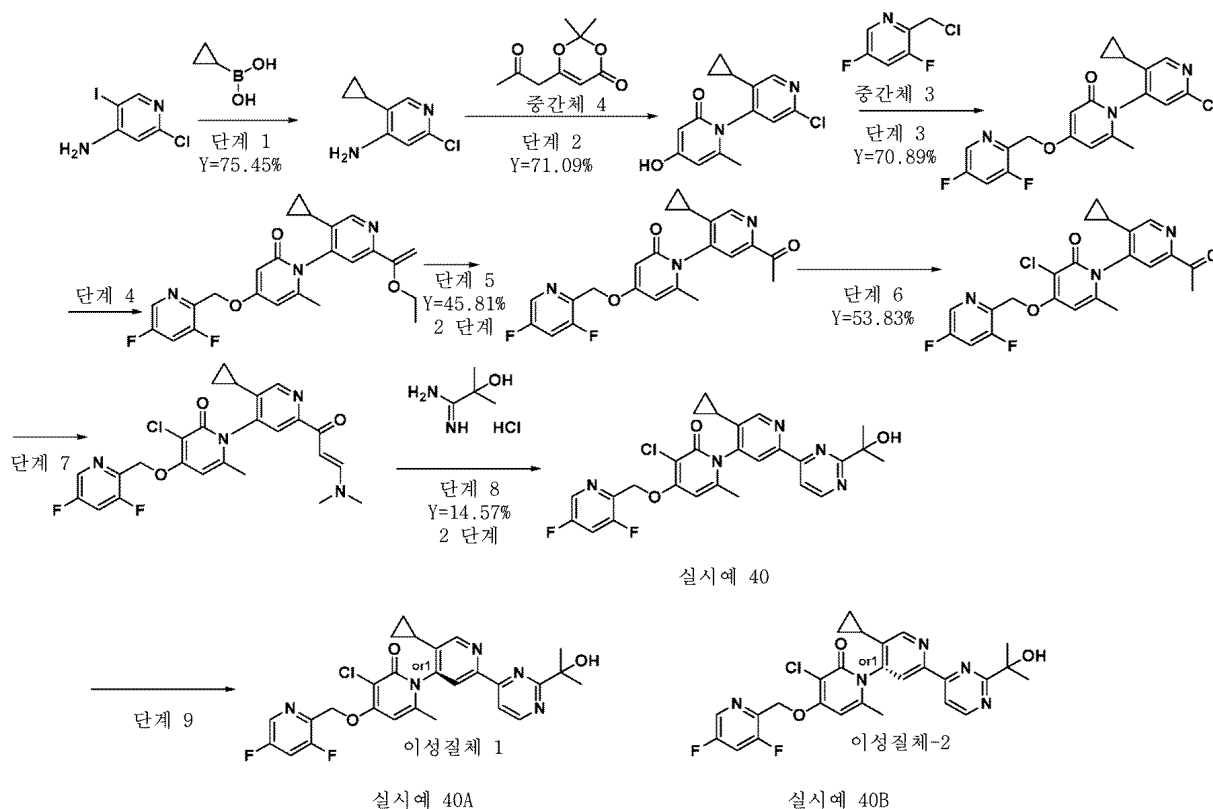
[1400] 실시예 39A:

[1401] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 4H), 2.35 - 2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.32.

[1402] 실시예 39B:

[1403] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 4H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.30, -122.32.

[1404] 실시예 40A, 40B



[1405]

[1406]

단계 1: 2-클로로-5-시클로프로필피리딘-4-아민의 제조:

[1407]

톨루엔(30 mL) 및 H₂O(3 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(5.00 g, 19.64 mmol, 1.00 당량) 및 시클로프로필보르산(1.69 g, 19.64 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(dppf)Cl₂(0.72 g, 0.98 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 물(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2-클로로-5-시클로프로필피리딘-4-아민(2.50 g, 75.45%)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 1.67-1.43 (m, 1H), 0.98 - 0.75 (m, 2H), 0.64 - 0.43 (m, 2H).

[1408]

단계 2: 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1409]

1,4-디옥산(72 mL) 중 2-클로로-5-시클로프로필피리딘-4-아민(2.40 g, 14.23 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(5.24 g, 28.46 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 H₂SO₄(1.40 g, 14.23 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 농축시켜 용매를 제거하고, 물(20 mL)을 첨가하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 10 mL)로 세정하여 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.80 g, 71.09%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 277.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.04-5.91 (m, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.00 - 0.80 (m, 3H), 0.73 - 0.55 (m, 1H).

[1410]

단계 3: 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의

제조:

- [1411] DMF(50 mL) 중 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-히드록시-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.90 g, 10.48 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(3.43 g, 20.96 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K_2CO_3 (5.79 g, 41.92 mmol, 4.00 당량)과 18-크라운-6(277 mg, 1.04 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응액을 실온에서 물(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(5 x 100 mL)로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.00 g, 70.89%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 404.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.29-5.17 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.74 - 0.60 (m, 1H).
- [1412] **단계 4: 5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**
- [1413] 1,4-디옥산(30 mL) 중 2'-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.00 g, 7.42 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(5.37 g, 14.85 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 $Pd(PPh_3)Cl_2$ (260 mg, 0.37 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.80 g, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다.
- [1414] **단계 5: 2'-아세틸-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**
- [1415] THF(20 mL) 중 5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.80 g, 4.09 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 농축 HCl(2 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온에서 물(40 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2'-아세틸-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.40 g, 45.81%, 2단계)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 412.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.24 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.14 - 0.94 (m, 3H), 0.88 - 0.76 (m, 1H).
- [1416] **단계 6: 2'-아세틸-3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**
- [1417] DCM(10 mL) 중 2'-아세틸-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.20 g, 2.91 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(506 mg, 3.79 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(18 mg, 0.14 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온에서 물(30 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 2'-아세틸-3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 53.83%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 446.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66-8.57 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.91-0.75 (m, 1H).
- [1418] **단계 7: 3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-**

2-에노일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1419] DMF-DMA(20 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(680 mg, 1.52 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(440 mg, 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. 미정제 생성물 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 501.2.

[1420] **단계 8: 3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1421] DMF(5 mL) 중 3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(440 mg, 0.87 mmol, 1.00 당량) 및 2-히드록시-2-메틸프로판이 미다미드 히드로클로라이드(608 mg, 4.39 mmol, 5.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(364 mg, 2.63 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 0℃에서 물(40 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(5 x 50 mL)로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg, 2단계에 걸쳐 14.57%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540.1.

[1422] **단계 9: rel-3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-5'-시클로프로필-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-6-메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1423] 라세미체(100 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 40A(30.9 mg, 98.2% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 40B(37.7 mg, 96.9% 순도, ee=99.48%)를 백색 고체로 수득하였다.

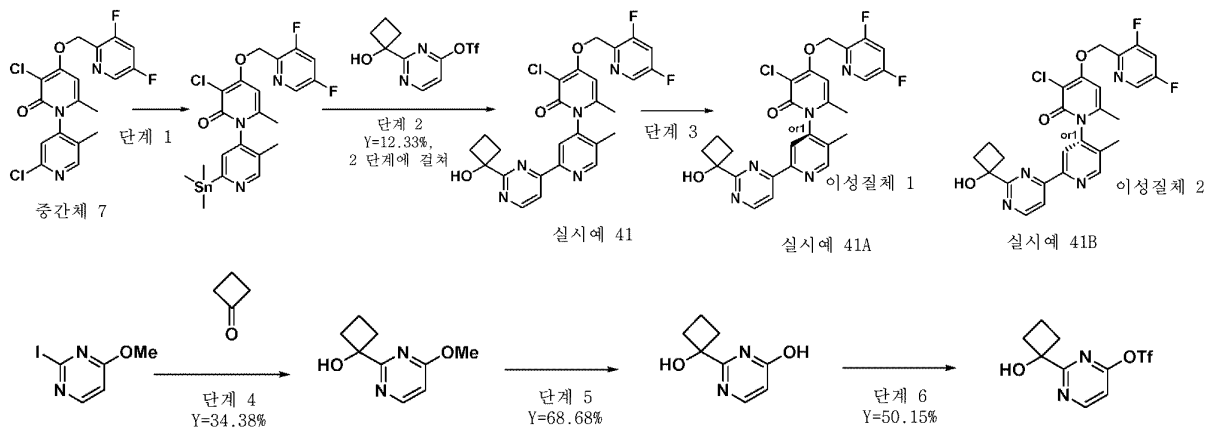
[1424] **실시예 40A:**

[1425] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00-8.93 (m, 1H), 8.66(s, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.56(s, 1H) 8.25-8.18 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 7H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.13, -122.29, -122.31.

[1426] **실시예 40B:**

[1427] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 539.85. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99-8.94 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 7H), 1.17-1.05 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.10, -120.12, -122.27, -122.29.

[1428] 실시예 41A, 41B



[1429]

[1430] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1431]

디옥산(10 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량) 및 Sn_2Me_6 (1.59 g, 4.85 mmol, 4.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 AsPh_3 (185 mg, 0.61 mmol, 0.50 당량)과 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170 mg, 0.24 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 KF 포화 수용액(5 x 20 mL)으로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 미정제)을 갈색 반고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541.9$.

[1432]

단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1433]

디옥산(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 100% 수율로 가정함, 0.93 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(827 mg, 2.78 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (194 mg, 0.29 mmol, 0.30 당량)와 CuI (176 mg, 0.96 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(200 mg)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60 mg, 2단계에 걸쳐 12.33%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.2$.

[1434]

단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1435]

라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 41A(21.6 mg, ee=100%)를 회백색 고체로 수득하고, 실시예 41B(20.7 mg, ee=100%)를 회백색 고체로 수득하였다.

[1436]

실시예 41A:

[1437]

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.20$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s,

1H), 8.62 - 8.60 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.30, -122.32.

[1438] 실시예 41B:

[1439] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =526.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.54(m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.33.

[1440] 단계 4: 1-(4-메톡시피리미딘-2-일)시클로부탄-1-올의 제조:

[1441] 톨루엔(50 mL) 중 2-요오도-4-메톡시피리미딘(8.00 g, 33.90 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 i-PrMgCl(3.83 g, 37.29 mmol, 1.10 당량, THF 중 2 M)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 0℃에서 톨루엔(2 mL) 중 시클로부탄논(3.09 g, 44.07 mmol, 1.30 당량)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-메톡시피리미딘-2-일)시클로부탄-1-올(2.10 g, 34.38%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =183.0.

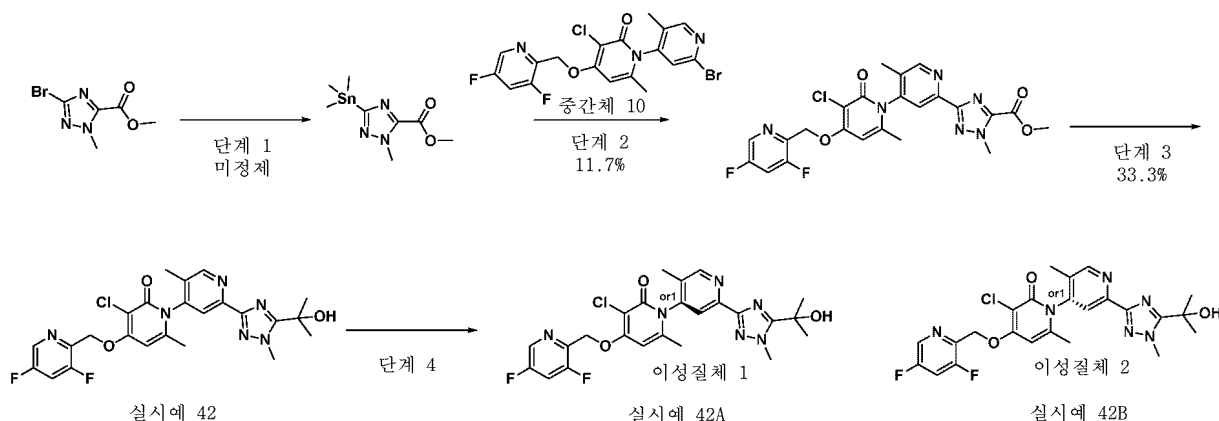
[1442] 단계 5: 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-올의 제조:

[1443] MeCN(20 mL) 중 1-(4-메톡시피리미딘-2-일)시클로부탄-1-올(2.10 g, 11.65 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 TMSI(9.33 g, 46.61 mmol, 4.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EA(3/1)(3 x 20 mL)로 분쇄하여 정제하여 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-올(1.33 g, 68.68%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =167.1.

[1444] 단계 6: 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조:

[1445] DCM(10 mL) 중 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-올(1 g, 6.018 mmol, 1 당량) 및 피리딘(1.43 g, 18.05 mmol, 3 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 Tf₂O(3.40 g, 12.04 mmol, 2 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(1-히드록시시클로부틸)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(900 mg, 50.15%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =299.1.

[1446] 실시예 42A, 42B



[1447]

[1448] 단계 1: 메틸 2-메틸-5-(트리메틸스타닐)-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1449] 1,4-디옥산 중 메틸 5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(500 mg, 2.27 mmol, 1.00 당량) 및 Sn_2Me_6 (2.98 g, 9.08 mmol, 4.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (478 mg, 0.68 mmol, 0.30 당량)와 AsPh_3 (208 mg, 0.68 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 잔류물을 KF (5 x 300 mL)로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.1$.

[1450] 단계 2: 메틸 5-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1451] 디옥산(40 mL) 중 메틸 2-메틸-5-(트리메틸스타닐)-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(500 mg, 1.64 mmol, 1.00 당량) 및 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(450 mg, 0.98 mmol, 0.60 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (230 mg, 0.32 mmol, 0.20 당량)와 CuI (313 mg, 1.64 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(100 mg, 11.76%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.2$

[1452] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1453] THF(30 mL) 중 메틸 5-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트(300 mg, 0.58 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr (1.93 mL, 5.80 mmol, 10.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH_4Cl 포화 수용액(10 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 33.33%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.4$.

[1454] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1455] 라세미체 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(55 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 42A(26.2 mg, 99.0% 순도, ee=100%)와 실시예 42B(26.0 mg, 99.4% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1456] 실시예 42A:

[1457] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70-8.76 (m, 1H), 8.56-8.66 (m, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.59 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.33, -122.36.

[1458] 실시예 42B:

[1459] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (t,

단계 1
미정제

단계 2
Y=29.50%

단계 3

이성질체 1

이성질체 2

실시예 43A

실시예 43B

- 184 -

43B, 83.3 mg, ee=99.58%)을 백색 고체로 수득하였다.

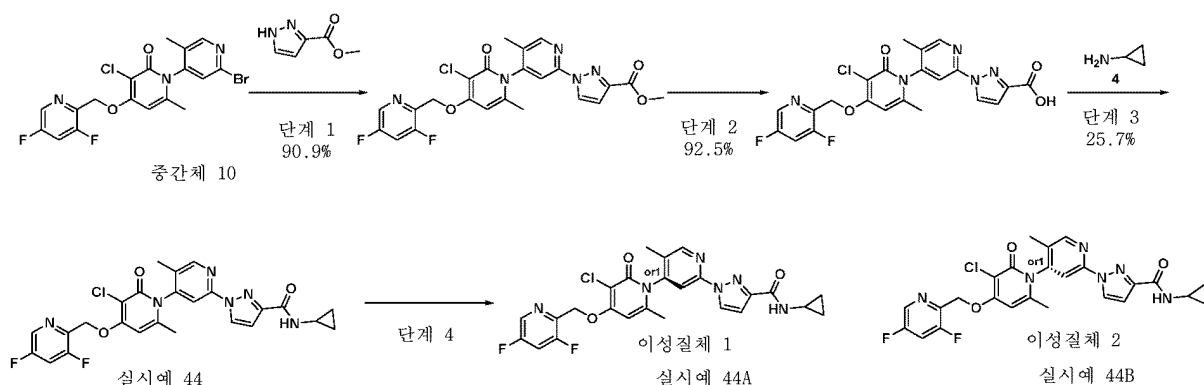
[1468] 실시예 43A:

[1469] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.03 – 4.37 (br, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.109, -120.134, -122.296, -122.322.

[1470] 실시예 43B:

[1471] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.65 – 8.58 (m, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 – 8.03 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.69 (br, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.104, -120.130, -122.287, -122.312.

[1472] 실시예 44A, 44B



[1473] 단계 1: 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1475] 1,4-디옥산(20 ml) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.00 g, 2.19 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(552 mg, 4.38 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, CuI(83 mg, 0.43 mmol, 0.20 당량), K_2CO_3 (605 mg, 4.38 mmol, 2.00 당량) 및 N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(124 mg, 0.87 mmol, 0.40 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(1.00 g, 90.9%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 502.1$.

[1476] 단계 2: 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실산의 제조:

[1477] THF(6 mL) 및 H_2O (6 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(1.00 g, 1.99 mmol, 1.00 당량) 및 LiOH(47 mg, 1.99 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물(Li 염) 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실산(0.90 g, 92.50%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 488.0$.

[1478] 단계 3: 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-

N-시클로프로필피라졸-3-카르복사미드의 제조:

[1479] DMF(30 ml) 중 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실산(900 mg, 1.84 mmol, 1.00 당량), HATU(2.10 g, 5.53 mmol, 3.00 당량) 및 DIEA(1.19 g, 9.22 mmol, 5.00 당량)의 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 아미노시클로프로판(105 mg, 1.84 mmol, 1.00 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응액을 실온에서 물(300 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(5 x 300 mL)로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-N-시클로프로필피라졸-3-카르복사미드(250 mg, 25.70%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =527.1.

[1480] 단계 4: rel-1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-N-시클로프로필피라졸-3-카르복사미드 및 rel-1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-N-시클로프로필피라졸-3-카르복사미드의 제조:

[1481] 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-N-시클로프로필피라졸-3-카르복사미드(200 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 44A(88.0 mg, ee=100.0%)와 실시예 44B(69.6 mg, ee=100.0%)를 백색 고체로 수득하였다.

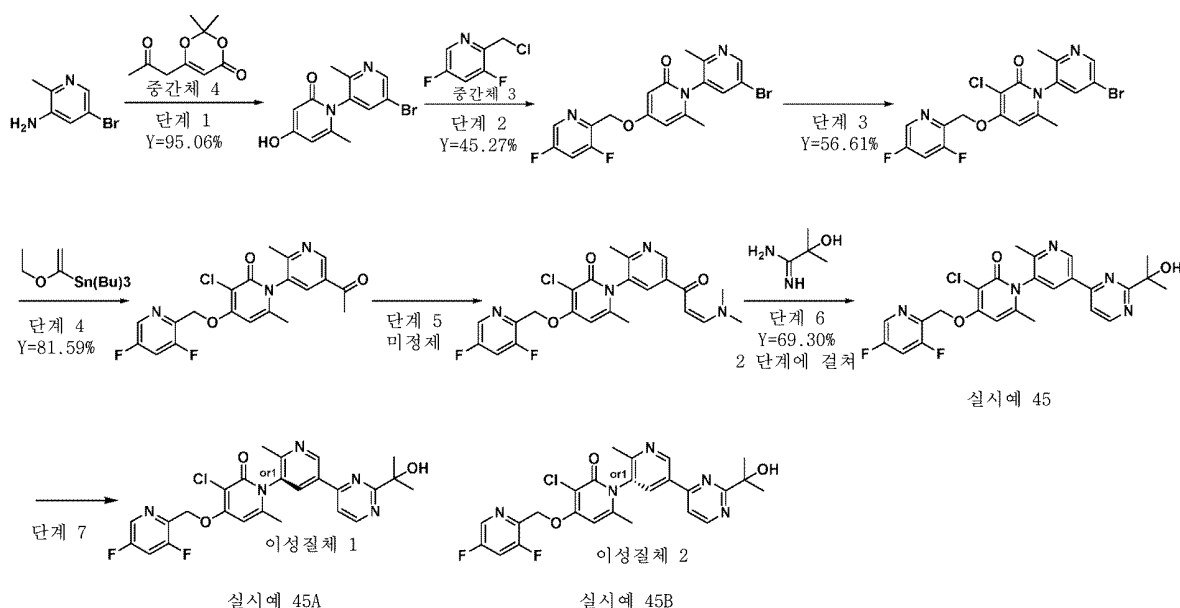
[1482] 실시예 44A:

[1483] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =527.05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.20, -122.35, -122.37.

[1484] 실시예 44B:

[1485] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =527.05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.75 - 0.63 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.20, -122.34, -122.37.

[1486] 실시예 45A, 45B



[1487]

[1488] 단계 1: 5'-브로모-4-히드록시-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1489] 1,4-디옥산(100 mL) 중 5-브로모-2-메틸피리딘-3-아민(10.00 g, 53.46 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(19.70 g, 106.92 mmol, 2.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 0℃에서 H₂SO₄(3.99 mL, 74.85 mmol, 1.40 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)과 Et₂O(100 mL)에 용해시켰다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 10 mL)로 세정하여 5'-브로모-4-히드록시-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(15.00 g, 95.06%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=294.9.

[1490] 단계 2: 5'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1491] DMF(100 mL) 중 5'-브로모-4-히드록시-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(5.40 g, 18.29 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(5.98 g, 36.59 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(10.00 g, 73.18 mmol, 4.00 당량)과 18-크라운-6(1.45 g, 5.48 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 쉼차하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(4.30 g, 55.66%)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=422.0.

[1492] 단계 3: 5'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온을 수득하기 위한 2-프로판올(3 x 3 mL)의 제조:

[1493] IPA(25 mL) 중 5'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(4.90 g, 11.60 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(1.55 g, 11.60 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(0.45 g, 3.48 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, 2-프로판올(3 x 3 mL)로 세정하여 5'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(3.00 g, 56.61%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=457.9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

[1494] 단계 4: 5'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1495] 1,4-디옥산(10 mL) 중 5'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(2.40 g, 5.25 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(3.80 g, 10.51 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.74 g, 1.05 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA(3 x 30 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 THF(20 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물에, 0℃에서 HCl(2 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 잔류물을 pH 9까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(1.80 g, 81.59%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=420.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

[1496] 단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[(2Z)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-2',6-디

메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1497] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 5'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(1.80 g, 4.28 mmol, 1.00 당량)과 DMF-DMA(30 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[(2Z)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(미정제)을 황색 고체로 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =475.0.

[1498] **단계 6: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1499] 2-프로판올(20 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[(2Z)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(1.00 g, 2.10 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (1.74 g, 12.63 mmol, 6.00 당량)의 교반된 혼합물에, 공기 분위기 하 실온에서 2-히드록시-2-메틸프로판이마다미드(1.08 g, 10.53 mmol, 5.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 물(200 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(300 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(750 mg, 69.30%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =514.4.

[1500] **단계 7: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1501] 라세미 혼합물(750 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(**실시예 45A**: 260.7 mg, ee=100%)을 황색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-2',6-디메틸-[1,3'-바이피리딘]-2-온(**실시예 45B**: 286.4 mg, ee=100%)을 황색 고체로 수득하였다.

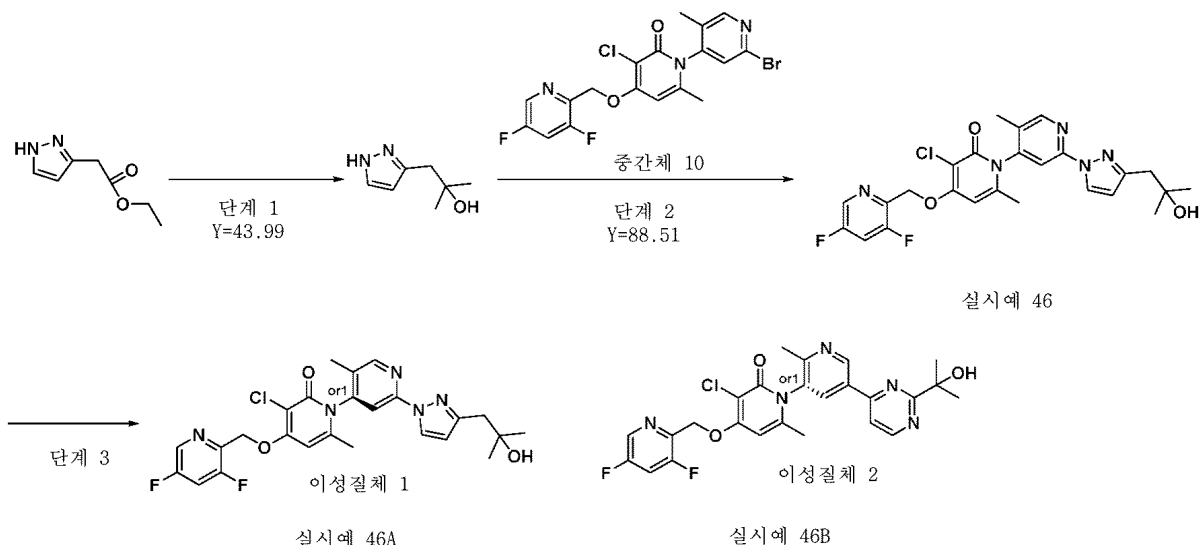
[1502] **실시예 45A:**

[1503] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =514.00. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.51 (d, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1504] **실시예 45B:**

[1505] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ =514.20. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.51 (d, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1506] 실시예 46A, 46B



[1507]

[1508] 단계 1: 2-메틸-1-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올의 제조:

[1509] THF(15 mL) 중 에틸 2-(1H-피라졸-3-일)아세테이트(1.50 g, 9.73 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -5℃에서 THF 중 MeMgBr(22.70 mL, 68.11 mmol, 7.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(7 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-1-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(600 mg, 43.99%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =141.3.

[1510] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1511] 디옥산(7 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.09 mmol, 1.00 당량), 2-메틸-1-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(230 mg, 1.64 mmol, 1.50 당량) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(311 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 CuI(417 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량)와 K₂CO₃(302 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 30 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 88.51%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

[1512] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1513] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 0.996 mmol, 1 당량)을 Prep-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 46A)(208.1 mg, 97.7% 순도, ee=100%)과 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-

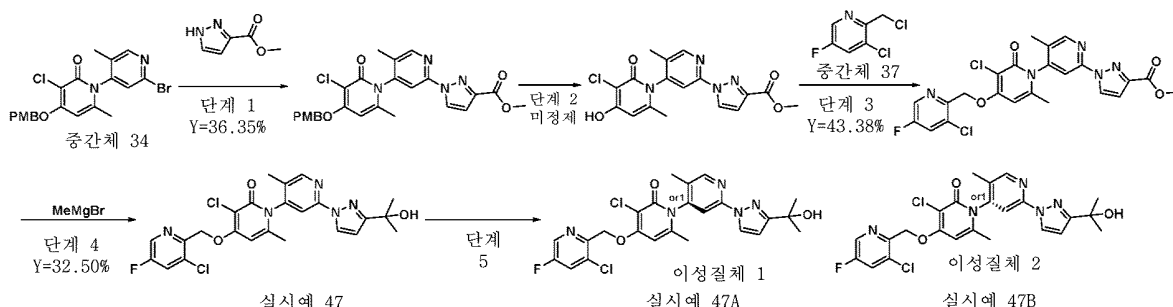
히드록시-2-메틸프로필}피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 46B)(243.4 mg, 96.9% 순도, ee=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

실시예 46A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.17, -122.35, -122.37.

실시예 46B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.15, -120.16, -122.35, -122.37.

실시예 47A, 47B



단계 1: 메틸 1-{3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

1,4-디옥산(20 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.00 g, 4.44 mmol, 1.00 당량), 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(673 mg, 5.33 mmol, 1.20 당량), K₂CO₃(1229 mg, 8.89 mmol, 2.00 당량) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(253 mg, 1.77 mmol, 0.40 당량)의 혼합물에, 실온에서 CuI(169 mg, 0.88 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응액을 물(100 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(800 mg, 36.35%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=495.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

단계 2: 메틸 1-{3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

DCM(6.00 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(700 mg, 1.41 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에, 실온에서 TFA(2.00 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물 메틸 1-{3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(1 g, 미정제)를 황색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=375.2.

단계 3: 메틸 1-{3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1524] DMF(15.00 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-히드록시-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(1.00 g, 2.66 mmol, 1.00 당량), K₂CO₃(1.11 g, 8.00 mmol, 3.00 당량) 및 3-클로로-2-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘(0.96 g, 5.32 mmol, 2.00 당량)의 혼합물에, 실온에서 18-크라운-6(0.35 g, 1.33 mmol, 0.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 반응액을 물(200 ml)에 붓고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(600 mg, 43.38%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[1525] **단계 4: 3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1526] THF(10 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(400 mg, 0.77 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 MeMgBr(2.57 mL, 7.72 mmol, 10.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액(150 ml)을 이용하여 반응을 킨하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(130 mg, 32.50%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518.2.

[1527] **단계 5:**
rel-3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1528] 라세미체 3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(130 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(**실시예 47A**, 38.2 mg, ee=100.00%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(**실시예 47B**, 36.4 mg, ee=100.00%)을 백색 고체로 수득하였다.

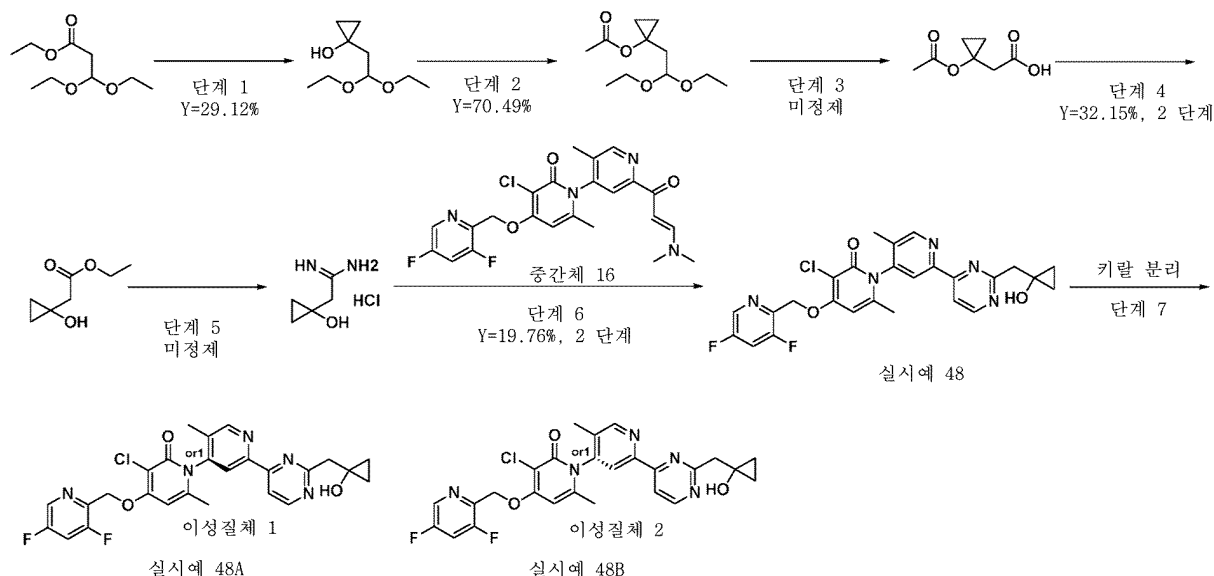
[1529] **실시예 47A:**

[1530] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124.16, -124.20.

[1531] **실시예 47B:**

[1532] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124.21.

[1533] 실시예 48A, 48B



[1534]

[1535] 단계 1: 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올의 제조:

[1536]

Et₂O(200 mL) 및 THF(50 mL) 중 에틸 3,3-디에톡시프로판노에이트(30.00 g, 157.69 mmol, 1.00 당량) 및 Ti(Oi-Pr)₄(67.20 g, 236.54 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 2-메틸-THF 중 EtMgBr(2 M, 233.6 mL, 630.784 mmol, 4.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=7:1, R_f=0.4)로 모니터링하였다. 0℃에서 물(400 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 Et₂O(2 x 500 mL)로 추출하고, 유기상을 조합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올(8.00 g, 29.12%)을 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 4.81 (t, 1H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.25 (t, 6H), 0.78 (d, 2H), 0.47 - 0.44 (m, 2H).

[1537]

단계 2: 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트의 제조:

[1538]

Et₂O(100 mL) 중 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올(8.00 g, 45.91 mmol, 1.00 당량) 및 DMAP(6.17 g, 50.50 mmol, 1.10 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 아세트산 무수물(7.03 g, 68.87 mmol, 1.50 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=10:1, R_f=0.5)로 모니터링하였다. 0℃에서 NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 수성층을 Et₂O(3 x 100 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트(7.00 g, 70.49%)를 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.71 (t, 1H), 3.63 (q, 2H), 3.52 (q, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.20 (t, 6H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.77 - 0.74 (m, 2H).

[1539]

단계 3: [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산의 제조:

[1540]

THF(40 mL) 및 H₂O(80 mL) 중 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트(7.00 g, 32.36 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 옥손(8.16 g, 48.54 mmol, 1.50 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(100% EA, R_f=0.1)로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(5 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산(6 g, 미정제)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 2.82 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.03 - 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.86 (m, 2H).

[1541] **단계 4: 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트의 제조:**

[1542] EtOH(200 mL) 중 [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산(6.00 g, 37.93 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 H₂SO₄(60방울)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=10:1, Rf=0.5)로 모니터링하였다. 실온에서 NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜쳤다. 수성층을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트(1.50 g, 32.15%)를 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 4.22 (q, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.88 (dd, 2H), 0.55 - 0.48 (m, 2H).

[1543] **단계 5: 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드의 제조:**

[1544] 톨루엔(20 mL) 중 NH₄Cl(927 mg, 17.34 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 AlMe₃(8 mL, 톨루엔 중 2 M, 17.34 mmol, 5.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트(500 mg, 3.46 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 0℃에서 MeOH(10 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(6 x 30 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(8 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(5 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드(450 mg, 미정제)를 주황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 - 8.72 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 0.65 (s, 4H).

[1545] **단계 6: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1546] DMF(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(315 mg, 0.66 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드(300 mg, 1.99 mmol, 3.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 K₂CO₃(1.84 g, 13.28 mmol, 20.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(69.0 mg, 19.76%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 -8.08 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 4H).

[1547] **단계 7: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]피리미딘-4-yl]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1548] 라세미체(69 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 **실시예 48A**(26.0 mg, 98.7% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, **실시예 48B**(27.3 mg, 99.2% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

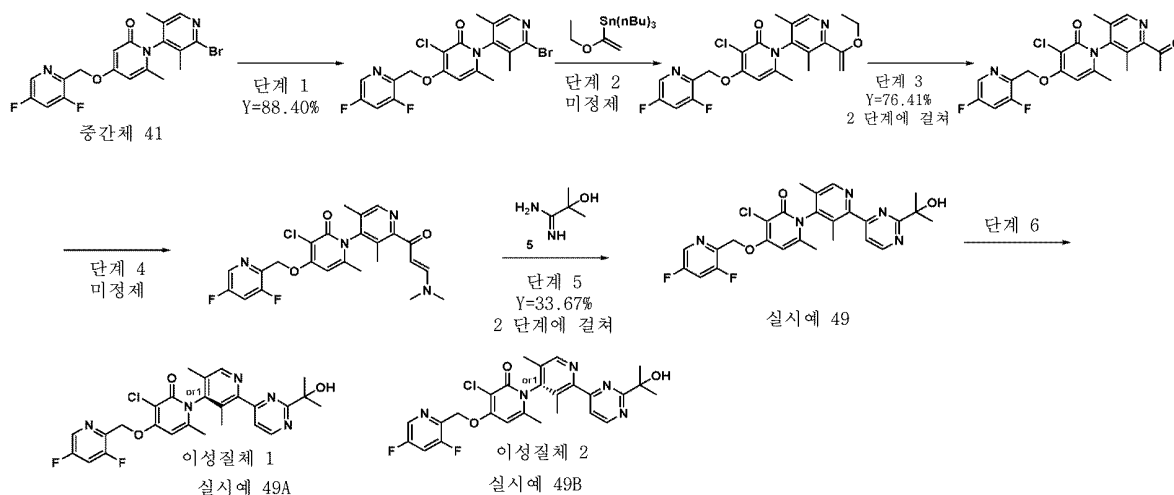
[1549] **실시예 48A:**

[1550] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 -8.08 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.32, -122.35.

[1551] 실시예 48B:

[1552] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=526.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.32, -122.35.

[1553] 실시예 49A, 49B



[1554]

[1555] 단계 1: 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1556] IPA(10 mL) 중 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (2.60 g, 5.96 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(954 mg, 7.15 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에, 공기 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(76 mg, 0.59 mmol, 0.10 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, IPA(5 mL)로 세정하여 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.48 g, 88.40%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=470.1/472.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[1557] 단계 2: 2'-브로모-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1558] 1,4-디옥산(5 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.50 g, 3.18 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(3.45 g, 9.56 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에, 공기 분위기 하 실온에서 디클로로팔라듐; 비스(트리페닐포스판)(223 mg, 0.31 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA(3 x 50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=462.2.

[1559] 단계 3: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1560] THF(20 mL) 중 상기 잔류물의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 HCl(2 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 Na₂CO₃ 포화 수용액을 이용하여 잔류물을 pH 10까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(980 mg, 2단계에 걸쳐

75.61%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 434.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

[1561] 단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1562] DMF-DMA(5 mL) 중 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(980 mg)의 용액을 질소 분위기 하 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 489.2$.

[1563] 단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1564] 프로판-2-올(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1100 mg, 100% 수율로 가정함, 2.25 mmol, 1.00 당량), 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드(689 mg, 6.75 mmol, 3.00 당량) 및 K_2CO_3 (1500 mg, 11.25 mmol, 5.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EA(300 mL)로 희석하고, 물(1 x 100 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 분리하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(400 mg, 2단계에 걸쳐 33.67%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.0$.

[1565] 단계 6: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1566] 라세미체(190 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 49A: 66.6 mg, 96.8% 순도, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-3',5',6-트리메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 49B: 73.0 mg, 97.9% 순도, ee=99.34%)을 백색 고체로 수득하였다.

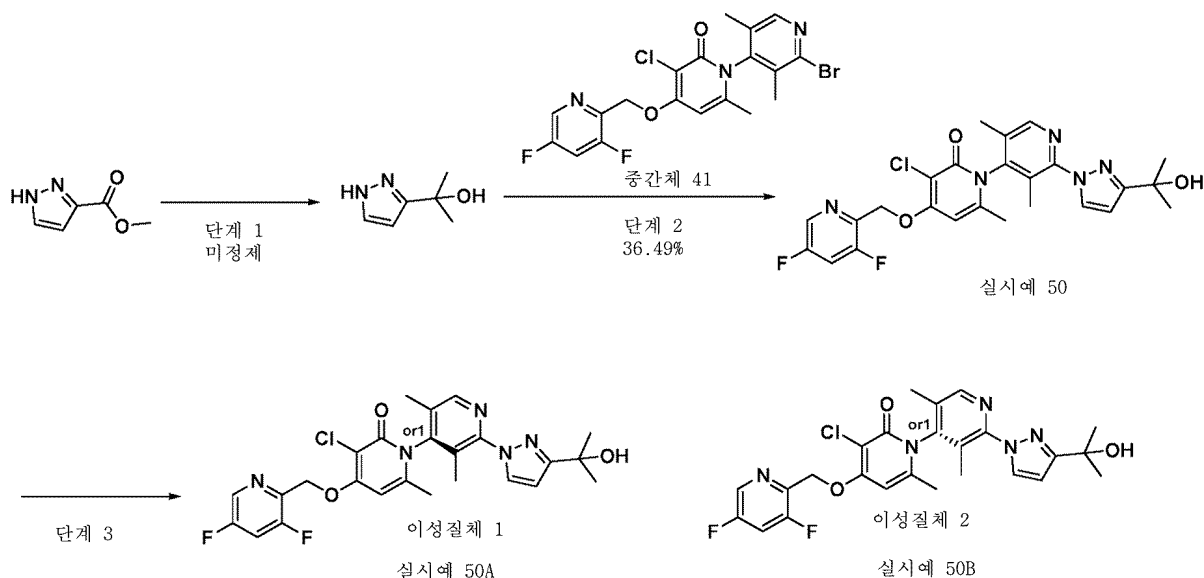
[1567] 실시예 49A:

[1568] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.00$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.22 - 5.00 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.32.

[1569] 실시예 49B:

[1570] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528.00$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.54 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.30, -122.32.

[1571] 실시예 50A, 50B



[1572]

[1573] 단계 1: 2-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올의 제조:

[1574] THF 중 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(5.00 g, 39.64 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 브로모(메틸)마그네슘(132 mL, 2-MeTHF 중 3 M, 396.46 mmol, 10.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 2-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(3.00 g, 미정제)을 황색 오일로 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=127.08.

[1575] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1576] 디옥산(15 mL) 중 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(300 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(160 mg, 1.27 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(176 mg, 1.27 mmol, 2.00 당량), CuI(242 mg, 1.27 mmol, 2.00 당량) 및 (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(181 mg, 1.27 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg, 36.49%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.3.

[1577] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1578] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',5',6-트리메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(120 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 50A(31.7 mg, 99.7% 순도, ee=100%)와 실시예 50B(66.5 mg, 99.8% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1579] 실시예 50A:

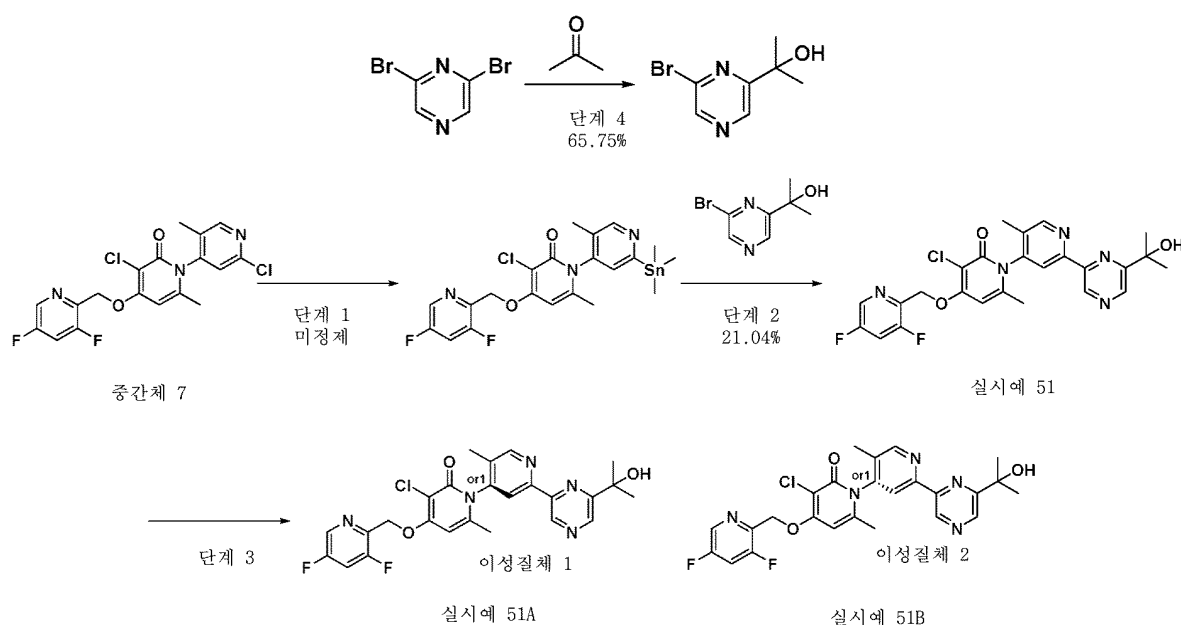
[1580] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=516.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d,

1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.29, -122.32.

[1581] 실시예 50B:

[1582] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.14, -122.29, -122.31.

[1583] 실시예 51A, 51B



[1584]

[1585] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1586] 디옥산(20 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (1.00 g, 2.4 mmol, 1.00 당량) 및 Sn₂Me₆(3.18 g, 9.70 mmol, 4.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 AsPh₃(222 mg, 0.72 mmol, 0.3 당량)과 Pd(PPh₃)₂Cl₂(510 mg, 0.72 mmol, 0.30 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 KF 수용액(4 x 300 mL)으로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.30 g 미정제)을 갈색 고체로 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =542.0.

[1587] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1588] 디옥산(15 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량) 및 2-(6-브로모피라진-2-일)프로판-2-올(200 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 CuI(176 mg, 0.925 mmol, 1.00 당량)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂(129 mg, 0.18 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하

에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(130 mg 미정제)을 황색 고체로 수득하였다. 미정제물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 21.04%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 514.2$.

[1589] 단계 3: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1590] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[6-(2-히드록시프로판-2-일)피라진-2-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(250 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 51A(37.0 mg, 99.6% 순도, ee = 100%)와 실시예 51B(60.4 mg, = 98.0% 순도, ee = 100%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1591] 실시예 51A:

[1592] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 514.2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (ddd, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.53 (d, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.12, -120.15, -122.30, -122.32.

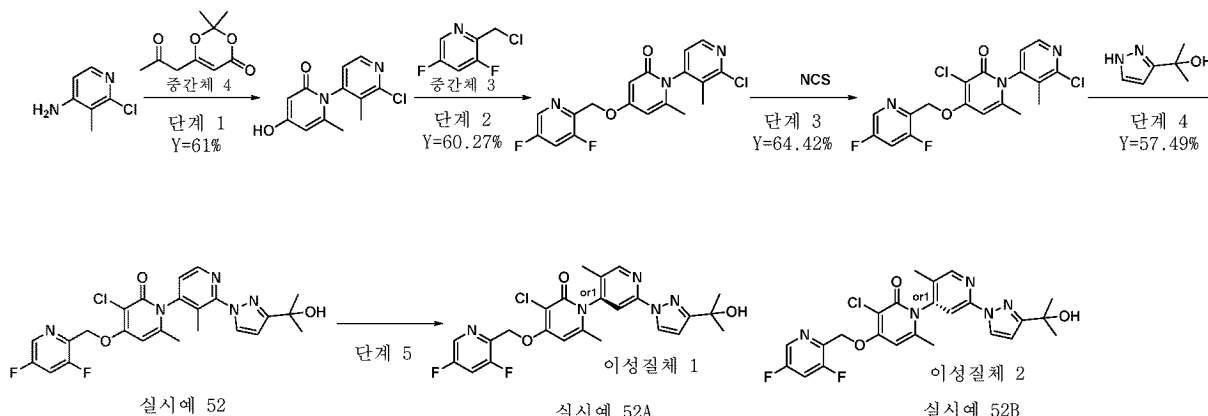
[1593] 실시예 51B:

[1594] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 514.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (ddd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.11, -120.13, -122.29, -122.31.

[1595] 단계 4: 2-(6-브로모피라진-2-일)프로판-2-올의 제조:

[1596] 톨루엔(125 mL) 중 2,6-디브로모피라진(5.00 g, 21.01 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -78°C에서 n-BuLi(8.4 mL, 헥산 중 2.5 M, 21.01 mmol, 1.00 당량)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, -78°C에서 아세톤(1.83 g, 31.52 mmol, 1.50 당량)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 200 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-브로모피라진-2-일)프로판-2-올(3.00 g, 65.75%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 217.2$.

[1597] 실시예 52A, 52B



[1598]

[1599] 단계 1: 2'-클로로-4-히드록시-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1600] 1,4-디옥산 중 2-클로로-3-메틸피리딘-4-아민(5.00 g, 35.06 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(9.69 g, 52.60 mmol, 1.50 당량)의 용액을 질소 분위기 하 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, LCMS로 모니터링하였다. 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 H₂SO₄(3.44 g, 35.06 mmol, 1.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 농축시킨 후, 물(10 mL)을 첨가하고, 슬러리를 실온에서 추가 10분 동안 교반하였다. 이어서, 에테르(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 10분 동안 교반하였다. 여과로 고체를 수집하여 2'-클로로-4-히드록시-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.40 g, 61.0%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=251.0.

[1601] 단계 2: 2'-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1602] DMF(50 mL) 중 2'-클로로-4-히드록시-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.00 g, 19.94 mmol, 1.00 당량) 및 2-(클로로메틸)-3,5-디플루오로피리딘(13.05 g, 79.78 mmol, 4.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(27.57 g, 199.46 mmol, 10.00 당량)과 18-크라운-6(2.64 g, 9.97 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 추가 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(100 mL)과 염수(100 mL)로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2'-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.22 g, 60.3%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=378.0.

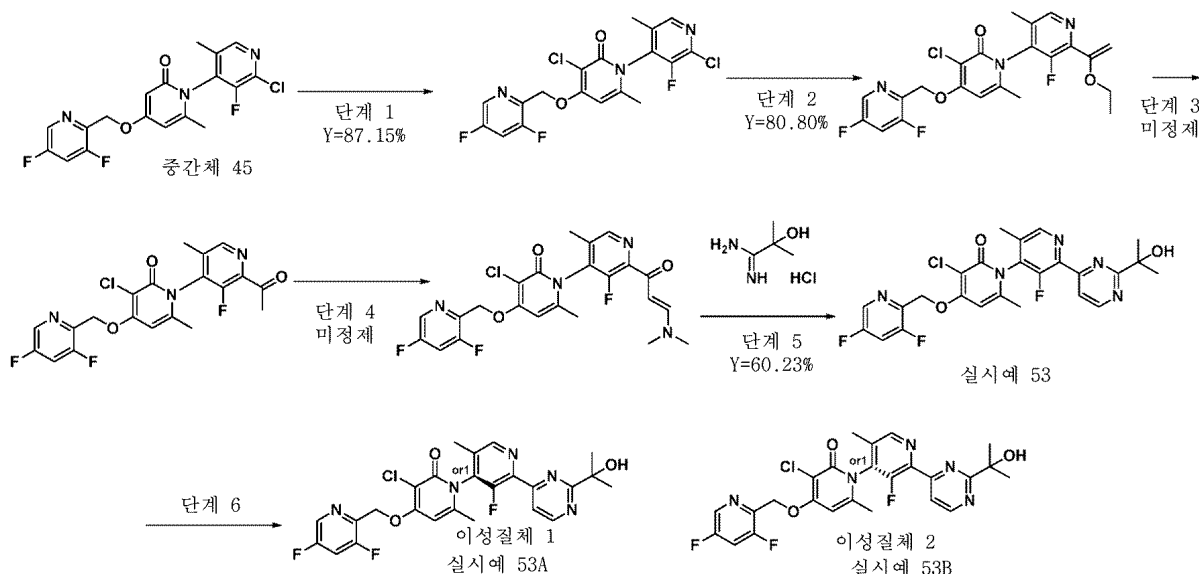
[1603] 단계 3: 2',3-디클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1604] i-PrOH(15 mL) 중 2'-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(5.00 g, 13.23 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디클로로아세트산(0.34 g, 2.64 mmol, 0.2 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 NCS(1.77 g, 13.23 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, IPA(2 x 10 mL)로 세정하여 2',3-디클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.82 g, 64.4%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=411.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

[1605] 단계 4: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

- [1606] 1,4-디옥산 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (500 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(459 mg, 3.64 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 (1R,2R)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(345 mg, 0.48 mmol, 2.00 당량), CuI(230 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량), K₂CO₃(335 mg, 2.42 mmol, 2.00 당량) 및 NaI(363 mg, 2.42 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 EA(100 mL)로 희석한 후, 물(2 x 50 mL)과 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(350 mg, 57.5%, 미정제)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-3',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(90 mg, 14.8%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.1.
- [1607] 단계 5: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:
- [1608] 라세미체(350 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시키고 동결건조시켜 실시예 52A(32.4 mg, 99.4% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, 실시예 52B(32.2 mg, 99.0% 순도, ee=99.6%)를 백색 고체로 수득하였다.
- [1609] 실시예 52A:
- [1610] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15., -122.31, -122.33.
- [1611] 실시예 52B:
- [1612] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15., -122.31, -122.33.

[1613] 실시예 53A, 53B



[1614]

[1615] 단계 1: 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1616]

DCM(40 mL) 중 2'-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.90 g, 4.80 mmol, 1.00 당량) 및 NCS(0.83 g, 6.21 mmol, 1.30 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 2,2-디클로로아세트산(61 mg, 0.48 mmol, 0.1 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.80 g, 87.15%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=429.8. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[1617]

단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1618]

1,4-디옥산(10 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(800 mg, 1.86 mmol, 1.00 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(65 mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 트리부틸(1-에톡시에테닐)스탄난(1.34 g, 3.72 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(80 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 80.80%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺= 466.0.

[1619]

단계 3: 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1620]

THF(30 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-(1-에톡시에테닐)-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 1.50 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 농축 HCl(3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 물(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출

하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(680 mg, 미정제)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 438.0.

[1621] **단계 4: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1622] 40 mL 밀봉된 튜브에, 실온에서 2'-아세틸-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(680 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량)과 DMF-DMA(6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(820 mg, 미정제)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 493.0.

[1623] **단계 5: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(TFA 염)의 제조:**

[1624] DMF(4 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(200 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 2-히드록시-2-메틸-프로피온아미딘 히드로클로라이드(282 mg, 2.03 mmol, 5.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K₂CO₃(168 mg, 1.22 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(80 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(TFA 염)(130 mg, 60.23%)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 532.1.

[1625] **단계 6: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1626] NH₃H₂O를 이용하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(TFA 염)(130 mg)을 pH =9까지 염기성으로 만든 후, Prep-키랄-HPLC로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 동결건조시켜 (실시예 53A)(32.7 mg, 98.0% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, (실시예 53B)(32.4 mg, 98.0% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

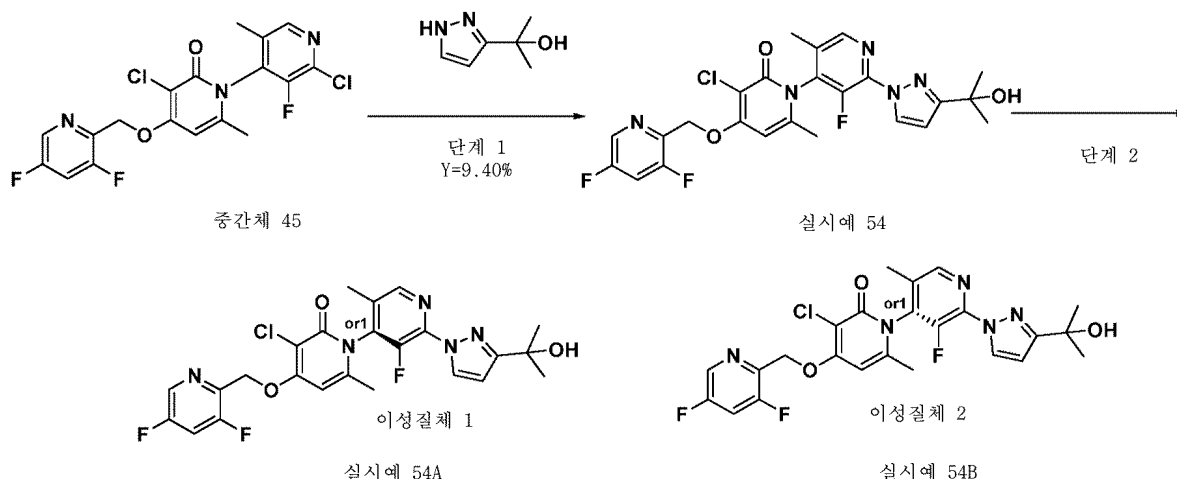
[1627] **실시예 53A:**

[1628] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 532.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.53 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.19, -122.35, -122.38, -132.08.

[1629] **실시예 53B:**

[1630] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 532.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.53 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.19, -122.35, -122.37, -132.08.

[1631] 실시예 54A, 54B



[1632]

[1633] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1634]

1,4-디옥산(10 mL) 중 2',3'-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(880 mg, 2.04 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1H-피라졸-3-일)프로판-2-올(516 mg, 4.09 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 (1S,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(290 mg, 2.04 mmol, 1.00 당량), CuI(38 mg, 0.20 mmol, 0.10 당량) 및 K₂CO₃(565 mg, 4.09 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg, 9.40%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=520.0.

[1635]

단계 2: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 54A) 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일]-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 54B)의 제조:

[1636]

3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 실시예 54A(25.4 mg, 99.6% 순도, ee=100%)와 실시예 54B(27.6 mg, 99.7% 순도, ee=98.8%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1637]

실시예 54A:

[1638]

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=520.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30-8.11 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.18, -120.21, -122.35, -122.38, -138.00.

[1639]

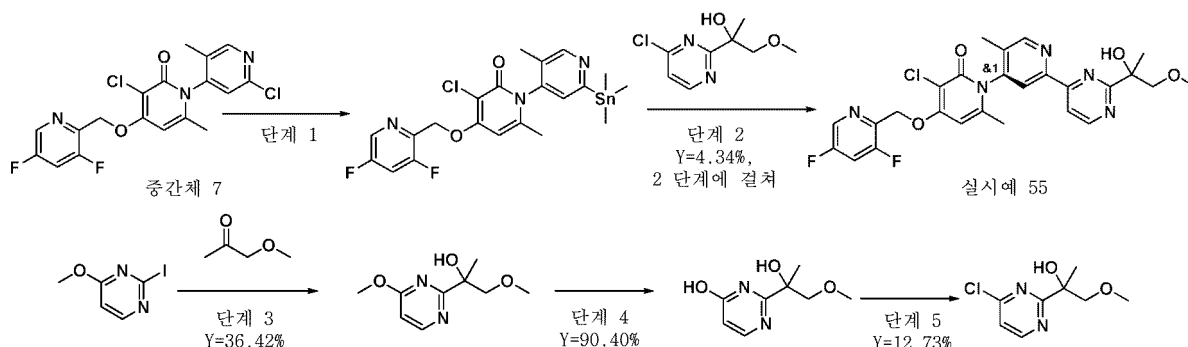
실시예 54B:

[1640]

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=520.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07

(s, 3 H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.18, -120.21, -122.35, -122.38 -137.99.

[1641] 실시예 55



[1642]

[1643] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1644] 디옥산(20 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (2.00 g, 4.85 mmol, 1.00 당량) 및 Sn_2Me_6 (6.36 g, 19.41 mmol, 4.00 당량)의 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 AsPh_3 (0.74 g, 2.43 mmol, 0.50 당량)과 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.68 g, 0.97 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물을 LCMS로 검출하고, 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 KF 포화 수용액(5 x 20 mL)으로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(3.00 g, 미정제)을 갈색 반고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541.9$.

[1645] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시-1-메톡시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1646] 디옥산(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.60 g, 2.96 mmol, 1.00 당량) 및 2-(4-클로로피리미딘-2-일)-1-메톡시프로판-2-올(299.89 mg, 1.48 mmol, 0.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (623.24 mg, 0.89 mmol, 0.30 당량)와 CuI (563.69 mg, 2.96 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물을 LCMS로 검출하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(200 mg)을 황색 오일로 수득하고, 이를 HP-플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-2'-[2-(2-히드록시-1-메톡시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(60.8 mg, 4.34%, 라세미체)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544.15$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 0.5H), 8.70 (s, 0.5H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.35 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 3.18 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.48 (s, 1.5H), 1.47 (s, 1.5H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.13, -120.15, -122.31, -122.33.

[1647] 단계 3: 2-메톡시-1-(4-메틸-메톡시-2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판-2-올)의 제조

[1648] 톨루엔(400 mL) 중 2-요오도-4-메톡시피리미딘(17.00 g, 72.03 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 0°C에서 $i\text{-PrMgCl}$ (THF 중 1.3 mol/L, 46.82 mL, 93.64 mmol, 1.30 당량)로 0.5시간 동안 처리하였다. LCMS는, 반

응물이 완전히 소모되고, 새로운 피크가 검출됨을 보여주었다. 이어서, 상기 용액에 1-메톡시프로판-2-올(9.52 g, 108.05 mmol, 1.50 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는, 목적하는 MS가 확인됨을 보여주었다. 실온에서 NH₄Cl 포화 수용액(200 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 2-메톡시-1-(4-메틸-메톡시-2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판-2-올(5.20 g, 36.42%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =199.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

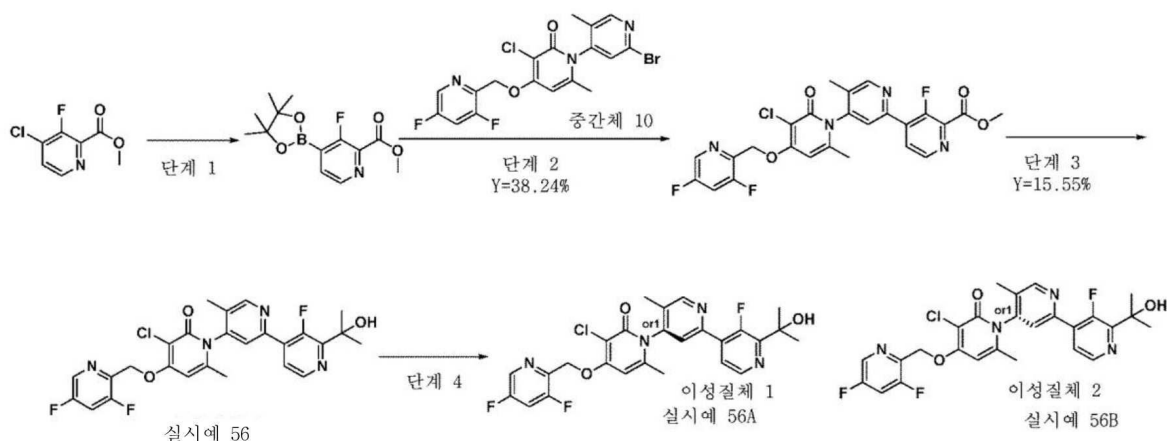
[1649] **단계 4: 2-메톡시-1-(4-메틸-메톡시-2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판-2-올의 제조**

[1650] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 DMF(300 mL) 중 1-메톡시-2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판-2-올(5.00 g, 25.22 mmol, 1.00 당량) 및 (에틸설파닐)소듐(25.46 g, 302.69 mmol, 12.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는, 반응물이 완전히 소모되고, 목적하는 MS가 확인됨을 보여주었다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, HCl(디옥산 중 4 M)을 이용하여 반응액을 pH 6까지 산성으로 만들고, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 ACN(100 mL)에 용해시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-히드록시-1-메톡시프로판-2-일)피리미딘-4-올(4.20 g, 90.40%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =185.2.

[1651] **단계 5: 2-(4-클로로피리미딘-2-일)-1-메톡시프로판-2-올의 제조:**

[1652] DCE(20 mL) 중 2-(2-히드록시-1-메톡시프로판-2-일)피리미딘-4-올(2.50 g, 13.57 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 0℃에서 POCl₃(3.80 mL, 40.72 mmol, 3.00 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물을 LCMS로 검출하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-클로로피리미딘-2-일)-1-메톡시프로판-2-올(350 mg, 12.73%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =203.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

[1653] **실시예 56A, 56B**



[1654]

[1655] **단계 1 및 2: 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트의 제조:**

[1656] 1,4-디옥산(200 mL) 중 메틸 4-클로로-3-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(3 g, 15.825 mmol, 1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(16.07 g, 63.300 mmol, 4 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 AcOK(4.66 g, 47.475 mmol, 3 당량)와 XPhos Palladacycl Gen.4(113.48 mg, 0.132 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =200.0.

[1657] 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1.8 g, 3.942 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (1.63 g, 11.826 mmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$ (455.07 mg, 0.394 mmol, 0.1 당량) 및 H_2O (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(500 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 500 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복실레이트(800 mg, 38.23%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

[1658] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1659] THF(20 mL) 중 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복실레이트(450 mg, 0.84 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 CH_3MgBr (1.70 mL, 5.08 mmol, 6.00 당량, 2-MeTHF 중 3.4 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH_4Cl 포화 수용액(50 mL)을 이용하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 20 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(EA)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(70 mg, 15.55%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.1$.

[1660] 단계 4: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1661] 미정제 생성물(70 mg)을 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 동결건조시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 56A, 21.8 mg, 36.33%, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 56B, 18.6 mg, 31.00%, ee=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

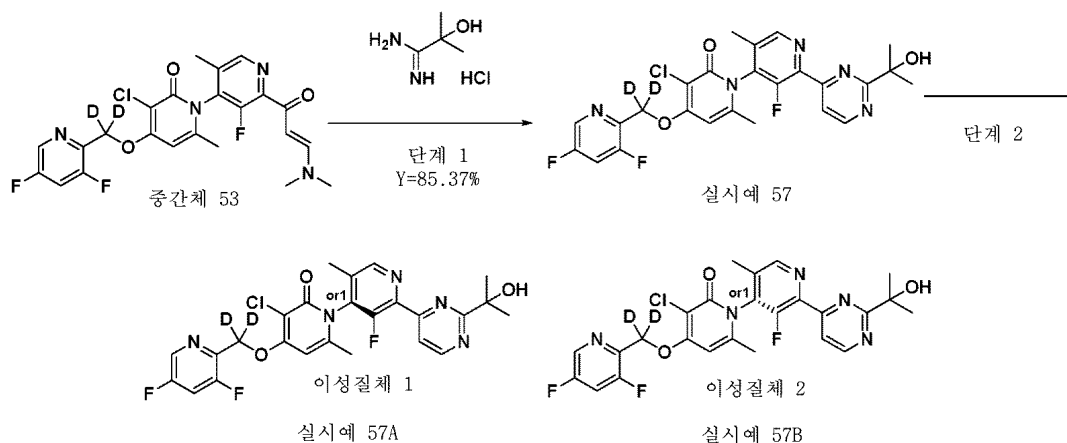
[1662] 실시예 56A:

[1663] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.25$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.158, -120.177, -122.350, -122.368, -125.910.

[1664] 실시예 56B:

[1665] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531.25$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.140, -120.159, -122.310, -122.330, -125.923.

[1666] 실시예 57A, 57B



[1667]

[1668] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1669] *i*-PrOH(10 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(0.76 g, 1.53 mmol, 1.00 당량) 및 2-히드록시-2-메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(1.06 g, 7.68 mmol, 5.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 K_2CO_3 (1.06 g, 7.68 mmol, 5.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 *i*-PrOH(3 x 3 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(700 mg, 85.37%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534.1$.

[1670] 단계 2: *rel*-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 *rel*-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1671] *rac*-혼합물(550 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 *rel*-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 57A, 170.1 mg, 98.7% 순도, 96.4% 중수소 순도, ee=100%)과 *rel*-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 57B, 194.9 mg, 98.8% 순도, 96.5% 중수소 순도, ee=98.6%)을 수득하였다.

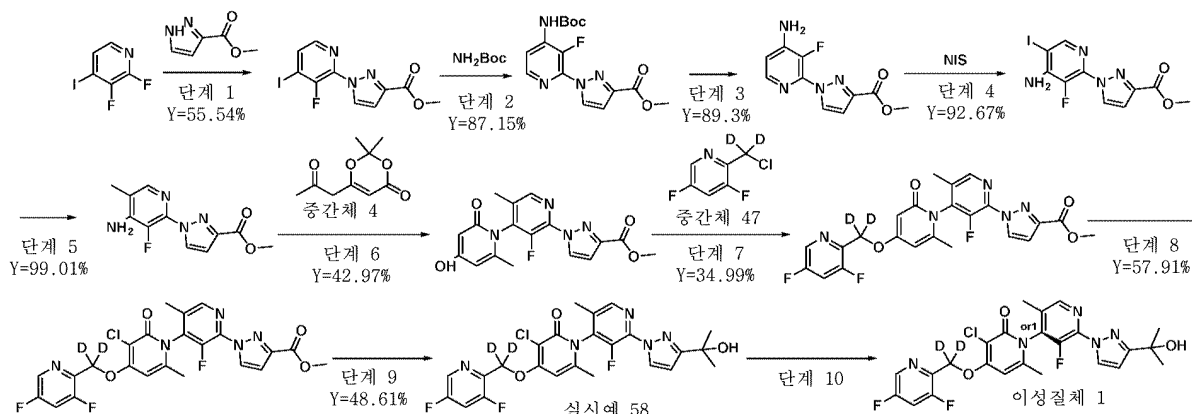
[1672] 실시예 57A:

[1673] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534.00$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.28, -122.32, -122.34, -132.08.

[1674] 실시예 57B:

[1675] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.31, -122.34, -132.07.

[1676] 실시예 58A



실시예 58A

[1677]

[1678] 단계 1: 메틸 1-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1679] DMF(500 mL) 중 2,3-디플루오로-4-요오도피리딘(50.00 g, 207.49 mmol, 1.00 당량), 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(23.53 g, 186.74 mmol, 0.90 당량) 및 Cs_2CO_3 (67.60 g, 207.49 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 300 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(1000 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 100 mL)로 세정하였다. 메틸 1-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(40.00 g, 55.54%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348.0$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 2.7, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[1680] 단계 2: 메틸 1-{4-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]-3-플루오로피리딘-2-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1681] 디옥산(200 mL) 중 메틸 1-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(50.00 g, 144.06 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 카르바메이트(33.75 g, 288.12 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 CsF(65.65 g, 432.18 mmol, 3.00 당량), XantPhos(8.33 g, 14.41 mmol, 0.10 당량) 및 Pd₂(dba)₃(6.59 g, 7.20 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 400 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{4-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]-3-플루오로피리딘-2-일}피라졸-3-카르복실레이트(42.2 g, 87.15%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.15$.

[1682] 단계 3: 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1683] DCM(500 mL) 중 메틸 1-{4-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]-3-플루오로피리딘-2-일}피라졸-3-카르복실레이트(50 g, 148.67 mmol, 1.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하 실온에서 TFA(250 mL)로 1시간 동안 처리하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(250 mL)으로 희석하였다. NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 9까지 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 250 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(1 x 1000 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(31.36 g, 89.30%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+ H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237.1$

[1684] 단계 4: [1-(4-아미노-3-플루오로-5-요오도피리딘-2-일)피라졸리딘-3-일](메톡시)메탄올의 제조:

[1685] MeCN(250 mL) 중 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(40.00 g, 169.34 mmol, 1.00 당량), NIS(45.70 g, 203.21 mmol, 1.20 당량) 및 TsOH.H₂O(1.61 g, 8.47 mmol, 0.05 당량)의 용액을 질소 분위기 하 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다.

다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 500 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜 [1-(4-아미노-3-플루오로-5-요오도피리딘-2-일)피라졸-3-일](메톡시)메탄을 (58.7 g, 92.67%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 362.90. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

[1686] 단계 5: 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1687] 디옥산(400 mL) 중 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로-5-요오도피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(25.00 g, 69.04 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl₂(5.01 g, 6.90 mmol, 0.10 당량), Cs₂CO₃(67.49 g, 207.12 mmol, 3.00 당량) 및 트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(87.05 g, 345.20 mmol, 5.00 당량, 50 중량%)의 혼합물을 질소 분위기 하 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(17.10 g, 99.01%)를 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 251.2.

[1688] 단계 6: 메틸 1-{3'-플루오로-4-히드록시-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1689] 디옥산(260 mL) 중 메틸 1-(4-아미노-3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(25.00 g, 99.91 mmol, 1.00 당량) 및 2,2-디메틸-6-(2-옥소프로필)-1,3-디옥신-4-온(36.78 g, 199.82 mmol, 2.00 당량)의 용액에, Ti(Oi-Pr)₄(2.84 g, 9.99 mmol, 0.10 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 혼합물에, 실온에서 H₂SO₄(9.79 g, 99.91 mmol, 1.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(200 mL)과 Et₂O(100 mL)로 분쇄하여 정제하였다. 여과하여 침전된 고체를 수집하고, Et₂O(3 x 100 mL)로 세정하여 메틸 1-{3'-플루오로-4-히드록시-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(15.38 g, 42.97%)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 359.0.

[1690] 단계 7: 메틸 1-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H₂)메톡시]-3'-플루오로-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트의 제조:

[1691] DMF(100 mL) 중 메틸 1-(3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)피라졸-3-카르복실레이트(10.00 g, 42.51 mmol, 1.00 당량) 및 2-[클로로(2H₂)메틸]-3,5-디플루오로피리딘(10.52 g, 63.77 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Cs₂CO₃(41.56 g, 127.53 mmol, 3.00 당량)과 18-크라운-6(1.12 g, 4.25 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(5 x 500 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H₂)메톡시]-3'-플루오로-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(7.25 g, 34.99%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 488.15.

[1692] 단계 8: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H₂)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노) 프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1693] i-PrOH(100 mL) 중 메틸 1-{4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H₂)메톡시]-3'-플루오로-2,5'-디메틸-6-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(10.00 g, 20.52 mmol, 1.00 당량), NCS(3.56 g, 26.68 mmol, 1.30 당량) 및 2,2-디클로로아세트산(0.26 g, 2.05 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(3 x 200 mL)로 세정하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H₂)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카르복실레이트(6.20

g, 57.91%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522.2.

[1694] 단계 9: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1695] THF(50 mL) 중 메틸 1-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피라졸-3-카복실레이트(5.00 g, 9.58 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 CH₃MgBr(31.93 mL, 95.80 mmol, 10.00 당량(THF 중 3 M))을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액(150 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 EtOAc(4 x 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(300 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.43 g, 48.61%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522.1.

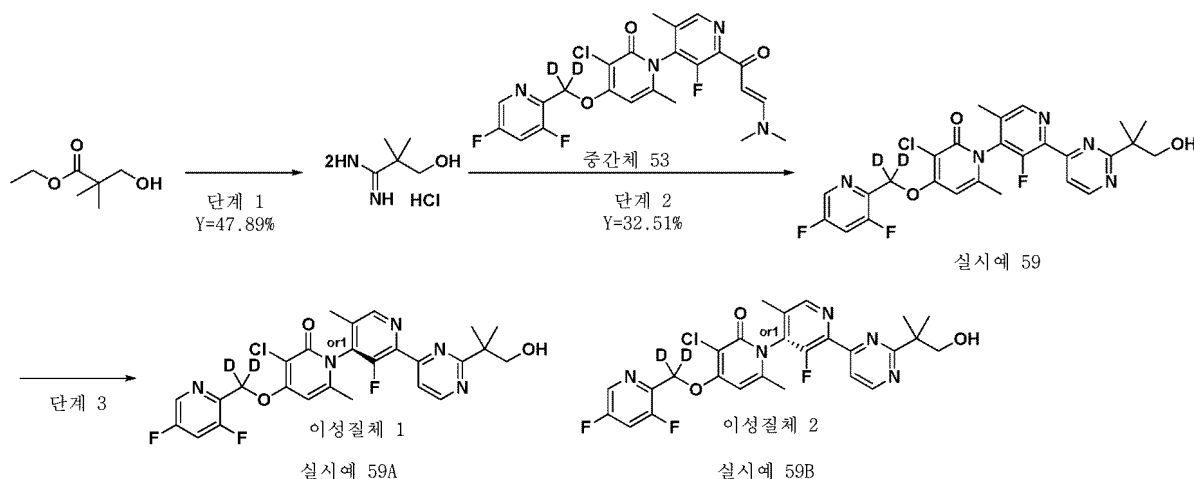
[1696] 단계 10: (실시예 58A) rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1697] rac-혼합물(17.50 g)을 Prep-키랄 SFC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-2'-[3-(2-히드록시프로판-2-일)피라졸-1-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 58A, 6.49 g, ee=100%)을 수득하였다.

[1698] 실시예 58A:

[1699] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.09 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.29, -122.31, -137.97.

[1700] 실시예 59A, 59B



[1701]

[1702] 단계 1: 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드의 제조:

[1703] 톨루엔(20 mL) 중 NH₄Cl(7.32 g, 136.81 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 AlMe₃(9.86 g, 136.81 mmol, 5.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 에틸 3-히드록시-2,2-디메틸프로판노에이트(4.00 g, 27.36 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 MeOH(50 mL)을 첨가하여 반응을 켜

칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(300 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(20 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(5 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(2 g, 47.89%)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 5.41 (t, 1H), 3.46 (d, 2H), 1.15 (s, 6H).

[1704] 단계 2: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1705] DMF(20 mL) 중 (E)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-2'-(3-(디메틸아미노)아크릴로일)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.01 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 3-히드록시-2,2-디메틸프로판이미다미드 히드로클로라이드(1.17 g, 10.10 mmol, 10.00 당량)와 K_2CO_3 (1.40 g, 10.10 mmol, 10.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물(500 mg)을 HP-플래시 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(280 mg)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(180 mg, 32.51%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.2$.

[1706] 단계 3: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1707] 라세미체(180 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 실시예 59A(66.6 mg, 99.1% 순도, 95.1% 중수소 순도, ee=97.7%)와 실시예 59B(62.0 mg, 99.3% 순도, 95.5% 중수소 순도, ee=98.3%)를 백색 고체로 수득하였다.

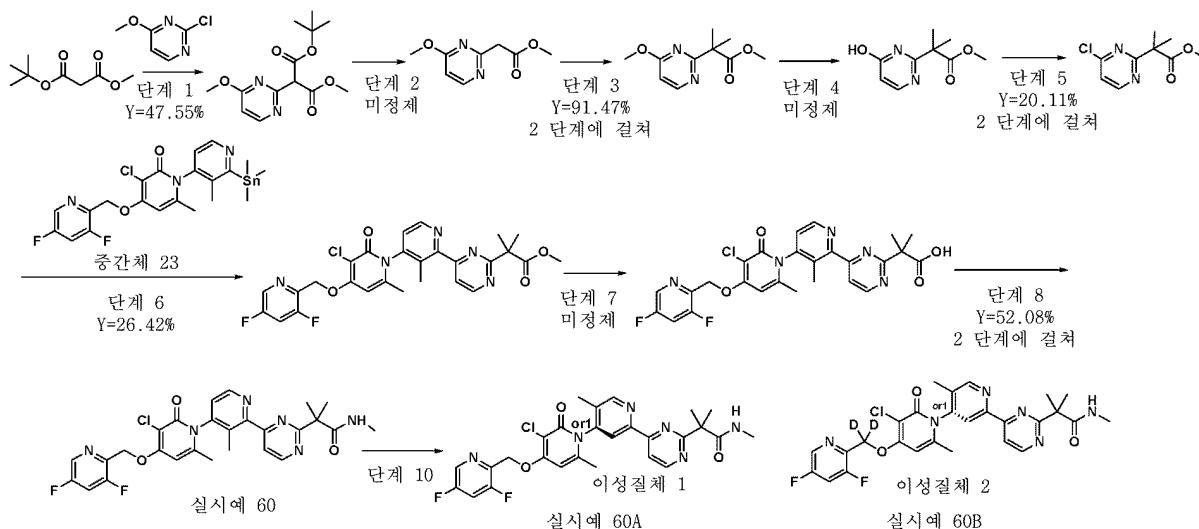
[1708] 실시예 59A:

[1709] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.69 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.33, -122.35, -132.33.

[1710] 실시예 59B:

[1711] LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.69 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.28, -122.33, -122.35, -132.33.

[1712] 실시예 60A, 60B



[1713]

[1714] 단계 1: 1-tert-부틸 3-메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판디오에이트의 제조:

[1715]

DMF(70 mL) 중 1-tert-부틸 3-메틸 프로판디오에이트(33.74 g, 193.69 mmol, 4.00 당량)의 교반된 용액에, 0°C에 NaH(6.97 g, 290.53 mmol, 6.00 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 2-클로로-4-메톡시피리미딘(7.00 g, 48.42 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 NH₄Cl 포화 수용액(100 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-tert-부틸 3-메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판디오에이트(6.50 g, 47.55%)를 황색 액체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=283.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[1716]

단계 2: 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)아세테이트의 제조:

[1717]

DCM(60 mL) 중 1-tert-부틸 3-메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)프로판디오에이트(6.5 g, 23.02 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에, 실온에서 TFA(30 mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)아세테이트(4.5 g, 미정제)를 황색 액체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=183.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

[1718]

단계 3: 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조:

[1719]

THF(50 mL) 중 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)아세테이트(4.41 g, 100% 수율로 가정함, 24.20 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 -78°C에서 LiHMDS(26.62 mL, 26.62 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 -78°C에서 CH₃I(3.78 g, 26.62 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물에, -78°C에서 LiHMDS(26.62 mL, 26.62 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 -78°C에서 CH₃I(3.78 g, 26.62 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(4.75 g, 91.47%)를 황색 액체로

수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 211.05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[1720] 단계 4: 메틸 2-(4-히드록시피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조:

[1721] ACN(50 mL) 중 메틸 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(4.75 g, 22.59 mmol, 1.00 당량) 및 TMSI(18.08 g, 90.37 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메틸 2-(4-히드록시피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(8.24 g, 미정제)를 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 197.1.

[1722] 단계 6: 메틸 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조:

[1723] 1,4-디옥산(15 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(920 mg, 100% 수율로 가정함, 1.70 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 2-(4-클로로피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(365 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, Pd(PPh₃)₂Cl₂(238 mg, 0.34 mmol, 0.20 당량)와 CuI(324 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(250 mg, 2단계에 걸쳐 26.42%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 556.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

[1724] 단계 8: 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로판산의 제조:

[1725] THF(6 mL) 중 메틸 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(300 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 H₂O(3 mL) 중 LiOH(26 mg, 1.08 mmol, 2.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물(300 mg)을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 542.3.

[1726] 단계 9: 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드의 제조:

[1727] ACN(3 mL) 중 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-2-메틸프로판산(292 mg, 100% 수율로 가정함, 0.55 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 실온에서 메틸아민(0.8 mL, THF 중 2 M), NMI(454 mg, 5.540 mmol, 10.00 당량) 및 TCFH(776 mg, 2.77 mmol, 5.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 EA(50 mL)로 희석한 후, 물(2 x 50 mL)과 염수(50 mL)로 세정하고, 유기층을 농축시켜 미정제 생성물(300 mg)을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 2-(4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드(160 mg, 2단계에 걸쳐 52.08%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 555.3.

[1728] 단계 10: rel-2-(4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드 및 rel-2-(4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡

시)-3',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드의 제조:

[1729] 라세미체(160 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 rel-2-(4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드(실시예 60A: 44.2 mg, 99.6% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, rel-2-(4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드(실시예 60B: 42.6 mg, 99.2% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

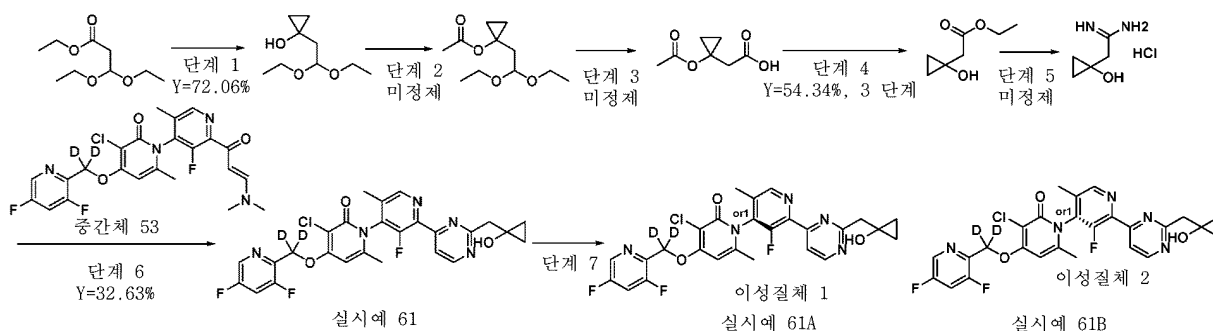
[1730] 실시예 60A:

[1731] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (q, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.54 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1732] 실시예 60B:

[1733] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (q, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 2.55 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14, -120.16, -122.34, -122.36.

[1734] 실시예 61A, 61B



[1735]

[1736] 단계 1: 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올의 제조:

[1737] Et₂O(80 mL) 및 THF(20 mL) 중 에틸 3,3-디에톡시프로판노에이트(10.00 g, 52.56 mmol, 1.00 당량) 및 Ti(Oi-Pr)₄(22.41 g, 78.84 mmol, 1.50 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 2-메틸-THF 중 EtMgBr(3.4 M, 61 mL, 210.26 mmol, 4.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=5:1, R_f=0.3)로 모니터링하였다. 0℃에서 물(100 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 Et₂O(3 x 100 mL)로 추출하고, 유기상을 조합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올(6.60 g, 72.06%)을 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 4.82 (t, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 6H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.49 -0.44 (m, 2H).

[1738] 단계 2: 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트의 제조:

[1739] Et₂O(60 mL) 중 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로판-1-올(6.60 g, 37.87 mmol, 1.00 당량) 및 DMAP(5.09 g, 41.66 mmol, 1.10 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 아세트산 무수물(5.80 g, 56.81 mmol, 1.50 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=5:1, R_f=0.4)로 모니터링하였다. 0℃에서 NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 수성

층을 Et₂O(3 x 100 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트(7.00 g, 미정제)를 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 4.71 (t, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.20 (t, 6H), 0.85-0.81 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

[1740] **단계 3: [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산의 제조:**

[1741] THF(25 mL) 및 H₂O(50 mL) 중 1-(2,2-디에톡시에틸)시클로프로필 아세테이트(7.00 g, 32.36 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 옥손(12.23 g, 72.75 mmol, 1.50 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(100% EA, Rf=0.1)로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(5 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산(5.00 g, 미정제)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 Mhz, 클로로포름-d) δ 2.85 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.93 - 0.90 (m, 2H).

[1742] **단계 4: 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트의 제조:**

[1743] EtOH(50 mL) 중 [1-(아세틸옥시)시클로프로필]아세트산(4.00 g, 25.29 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 H₂SO₄(40방울)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC(PE/EA=10:1, Rf=0.5)로 모니터링하였다. 실온에서 NaHCO₃ 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜쳤다. 수성층을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트(2.50 g, 53.43%)를 황색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 4.21 (q, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.89 - 0.85 (m, 2H), 0.53 - 0.47 (m, 2H).

[1744] **단계 5: 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드의 제조:**

[1745] 톨루엔(50 mL) 중 NH₄Cl(4.64 g, 86.70 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 AlMe₃(43 mL, 톨루엔 중 2 M, 86.70 mmol, 5.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 가스가 생성되지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 실온에서 톨루엔 중 에틸 2-(1-히드록시시클로프로필)아세테이트(2.50 g, 17.34 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 0℃에서 MeOH(30 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(6 x 50 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(50 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(20 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드(2.4 g, 미정제)를 주황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.98 - 8.72 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 0.67 (s, 4H).

[1746] **단계 6: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:**

[1747] DMF(5 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H)메톡시]-2'-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(500 mg, 1.01 mmol, 1.00 당량) 및 2-(1-히드록시시클로프로필)에탄이미다미드 히드로클로라이드(1.52 g, 10.10 mmol, 10.00 당량)의 교반된 용액에, 실온에서 K₂CO₃(2.79 g, 20.20 mmol, 20.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 2회 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(180 mg, 32.63%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =546.3.

[1748] 단계 7: *rel*-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리미딘-4-yl)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 *rel*-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1749] 라세미체(180 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 동결건조시켜 실시예 61A(62.1 mg, 98.9% 순도, 95.3% 중수소 순도, $ee=100\%$)를 황색 고체로 수득하고, 실시예 61B(65.6 mg, 99.3% 순도, 95.3% 중수소 순도, $ee=100\%$)를 백색 고체로 수득하였다.

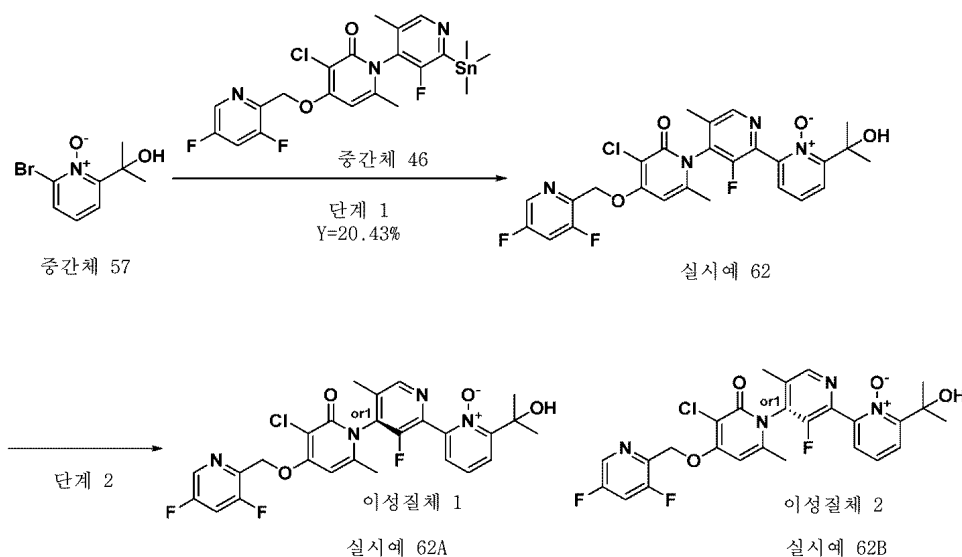
[1750] 실시예 61A:

[1751] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 546.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.59 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.33, -122.34, -132.52.

[1752] 실시예 61B:

[1753] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 546.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.59 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.24, -120.26, -122.32, -122.34, -132.51.

[1754] 실시예 62A, 62B



[1755]

[1756] 단계 1: 4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-움-1-올레이트의 제조:

[1757] 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(100% 수율로 가정함, 1.00 g, 1.79 mmol, 1.00 당량)의 반응 용액에, 2-브로모-6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-1-움-1-올레이트(0.83 g, 3.58 mmol, 2.00 당량), CuI(0.34 g, 1.79 mmol, 1.00 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.25 g, 0.35 mmol, 0.20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반 하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온에 이르게 하였다. 잔류물을 EtOAc(200 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(2 x 100 mL)으로 세정하였다. 조합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물(400 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 분리하여 4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-움-1-올레이트(200 mg, 20.43%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 547.2$. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

[1758] 단계 2: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-6''-(2-히드록시프로판-2-일)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4':2',2''-테르피리딘] 1''-옥시드 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-6''-(2-히드록시프로판-2-일)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4':2',2''-테르피리딘] 1''-옥시드의 제조:

[1759] 라세미체 (250 mg)를 Prep-HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-6''-(2-히드록시프로판-2-일)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4':2',2''-테르피리딘] 1''-옥시드(실시예 62A: 78.2 mg, 98.1% 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-6''-(2-히드록시프로판-2-일)-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4':2',2''-테르피리딘] 1''-옥시드(실시예 62B: 78.6 mg, 98.7% 순도, ee=98.7%)를 백색 고체로 수득하였다.

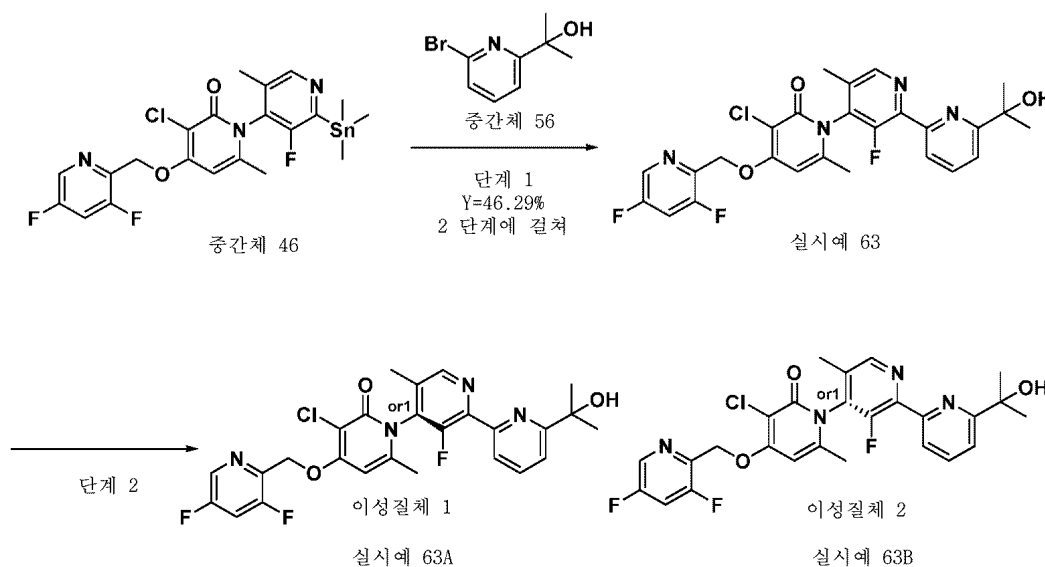
[1760] 실시예 62A:

[1761] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 547.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.51 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.19, -120.21, -122.37, -122.39, -128.08.

[1762] 실시예 62B:

[1763] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$ = 547.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.51 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.19, -120.21, -122.37, -122.39, -128.08.

[1764] 실시예 63A, 63B



[1765]

[1766] 단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6''-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1767] 상기 단계 3의 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올(754.34 mg, 3.49 mmol, 3.00 당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163.36 mg, 0.23 mmol, 0.20 당량) 및 CuI(221.62 mg, 1.16 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100

mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 (286.00 mg, 46.29%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531.00. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

[1768] 단계 2: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1769] rac-혼합물(286.00 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 63A, 65.1 mg, 99.2% 순도, ee=99.9%)과 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-1-[3-플루오로-6'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-2,2'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온(실시예 63B, 59.0 mg, 99.6% 순도, ee=99.9%)을 수득하였다.

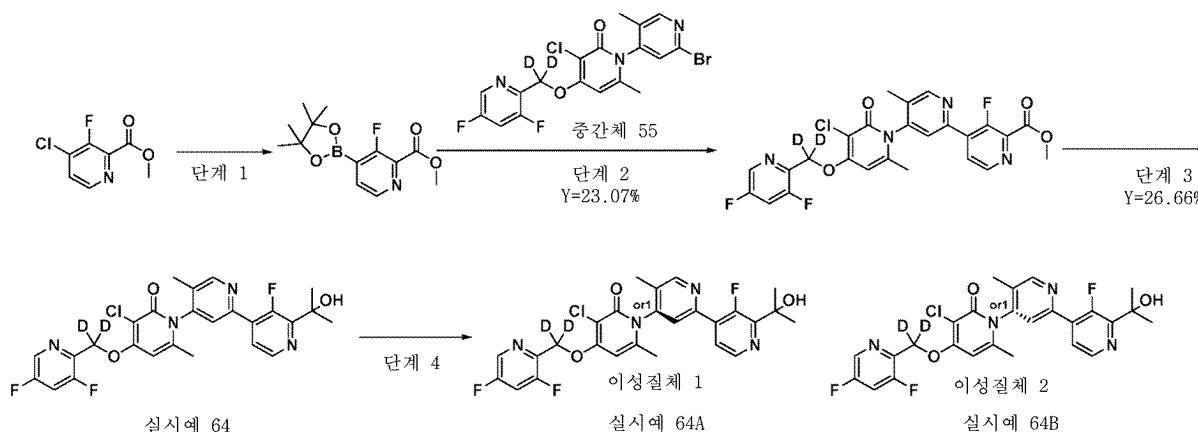
[1770] 실시예 63A:

[1771] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.20, -122.36, -122.39, -134.43.

[1772] 실시예 63B:

[1773] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531.05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.52 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.19, -122.36, -122.39, -134.42.

[1774] 실시예 64A, 64B



[1775]

[1776] 단계 1: 메틸 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1777] 디옥산(10 mL) 중 메틸 4-클로로-3-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(2.00 g, 10.55 mmol, 1.00 당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(13.40 g, 52.75 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 AcOK(3.11 g, 31.65 mmol, 3.00 당량)와 XPhos Pd G3(446 mg, 0.52 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 200.1

(보론산).

[1778] 단계 2: 메틸 4-{3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-3-옥소피라진-2-카르복실레이트의 제조:

[1779] 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 비스(2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온) (1.96 g, 2.13 mmol, 0.60 당량), K_2CO_3 (1.48 g, 10.67 mmol, 3.00 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (520 mg, 0.71 mmol, 0.20 당량) 및 H_2O (2.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 메틸 4-{3-클로로-4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}-3-옥소피라진-2-카르복실레이트 (450 mg, 23.07%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533.0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[1780] 단계 3: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1781] THF (40 mL) 중 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트 (450 mg, 0.84 mmol, 1.00 당량) 및 LiCl (35 mg, 0.844 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0°C에서 CH_3MgI (4 mL, 8.00 mmol, 21.32 당량, 에틸 에테르 중 2.0 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0°C에서 NH_4Cl 포화 수용액 (50 mL)을 이용하여 반응을 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 (120 mg, 26.66%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533.1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

[1782] 단계 4: rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-1-[3'-플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1783] 라세미체 (120 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 동결건조시켜 실시예 64A (39.3 mg, 97.6% 순도, 97.3% 중수소 순도, ee=100%)와 실시예 64B (39.5 mg, 98.4% 순도, 97.9% 중수소 순도, ee=100%)를 백색 고체로 수득하였다.

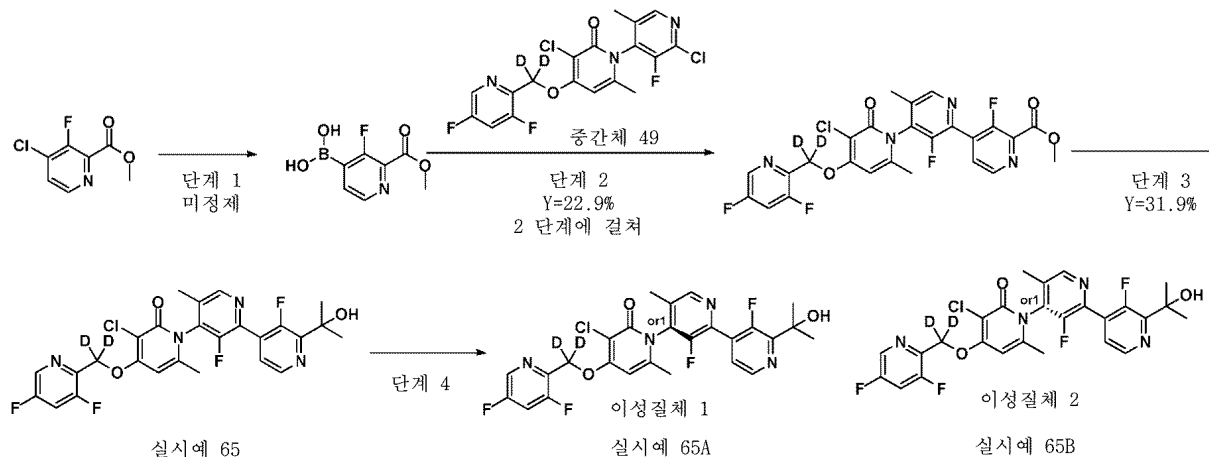
[1784] 실시예 64A:

[1785] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533.20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.33, -122.35, -125.91.

[1786] 실시예 64B:

[1787] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533.25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.25, -120.27, -122.33, -122.35, -125.91.

[1788] 실시예 65A, 65B



[1789]

[1790] 단계 1: 3-플루오로-2-(메톡시카르보닐)피리딘-4-일보론산의 제조:

[1791] 디옥산(30 mL) 중 메틸 4-클로로-3-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(1.50 g, 7.91 mmol, 1.00 당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(10.05 g, 39.56 mmol, 5.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 포타슘 아세테이트(2.33 g, 23.73 mmol, 3.00 당량)와 XPhos Pd G3(0.33 g, 0.39 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 미정제 생성물 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 200.0$.

[1792] 단계 2: 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3,3'-디플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트의 제조:

[1793] 상기 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 비스(2'-브로모-3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온)(1.71 g, 1.87 mmol, 0.70 당량), K_2CO_3 (1.11 g, 8.01 mmol, 3.00 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.39 g, 0.53 mmol, 0.20 당량), 디옥산(30 mL) 및 H_2O (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 200 mL)로 세정하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3,3'-디플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트(1.00 g, 22.9%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 551.1$.

[1794] 단계 3: 3-클로로-1-[3,3'-디플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

[1795] THF(80 mL) 중 메틸 4-{3-클로로-4-[(3-플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3,3'-디플루오로-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트(850 mg, 1.59 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 0℃에서 CH_3MgBr (5.32 mL, 15.95 mmol, 10.00 당량, 2-MeTHF 중 3 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 0℃에서 NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)을 이용하여 반응을 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(3 x 80 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다.

잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시켜 3-클로로-1-[3,3'-디플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온(280 mg, 85% 순도, 31.9% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=551.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

단계 4: rel-3-클로로-1-[3,3'-디플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온 및 rel-3-클로로-1-[3,3'-디플루오로-2'-(2-히드록시프로판-2-일)-5-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일]-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸피리딘-2-온의 제조:

라세미체(270 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하고, 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 동결건조시켜 **실시예 65A**(61.8 mg, 99.9% 순도, ee=100%, 96.4% 중수소 순도)를 백색 고체로 수득하고, **실시예 65B**(53.1 mg, 99.8% 순도, ee=99.3%, 96.6% 중수소 순도)를 백색 고체로 수득하였다.

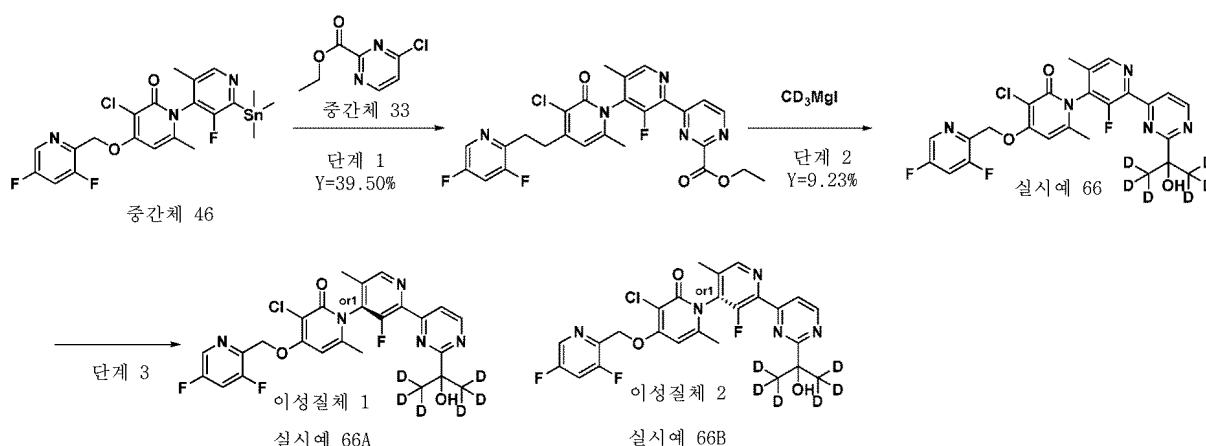
실시예 65A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 551.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.216, -120.284, -122.313, -122.350, -123.233, -123.343, -132.080, -132.190.

실시예 65B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 551.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.211, -120.279, -122.305, -122.343, -123.230, -123.340, -132.074, -132.185

실시예 66A, 66B



단계 1: 에틸 4-(3-클로로-4-(2-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)에틸)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온(1 g 미정제)에, 실온에서 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트(1302 mg, 6.98 mmol, 3.00 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(326 mg, 0.46 mmol, 0.20 당량) 및 CuI(443 mg, 2.32 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하

였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-클로로-4-(2-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)에틸)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2'-일)피리미딘-2-카르복실레이트(500 mg, 2단계에 걸쳐 39.50%)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 546.1$.

[1806] 단계 2: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-(2-[2-히드록시(1,1,1,3,3,3-2H6)프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1807] THF(8 mL) 중 에틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2'-일}피리미딘-2-카르복실레이트(550 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 LiCl(85 mg, 2.01 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에, 질소 분위기 하 -10℃에서 요오도((2H3)메틸)마그네슘(3.02 mL, 3.00 mmol, 3 당량, 1 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. -10℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 분리하여 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시]-3'-플루오로-2'-(2-[2-히드록시(1,1,1,3,3,3-2H6)프로판-2-일)피리미딘-4-일]-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(50 mg, 9.23%)을 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 538.2$.

[1808] 단계 3: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1809] rac-혼합물(50 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (실시예 66A: 22.6 mg, 99.7% 순도, ee=100%)을 백색 고체로 수득하고, rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(실시예 66B: 21.2 mg, 99.6% 순도, ee=100%)을 백색 고체로 수득하였다.

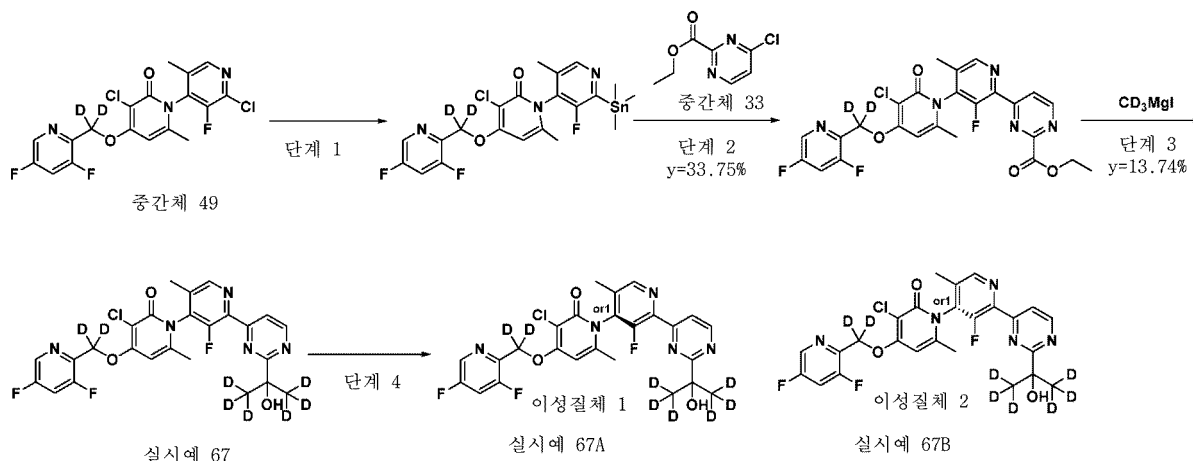
[1810] 실시예 66A:

[1811] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 538.2$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.53 (d, 2H), 5.06 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.19, -122.35, -122.36, -132.09.

[1812] 실시예 66B:

[1813] LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 538.2$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 5.05 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.17, -120.19, -122.36, -122.38, -132.09.

[1814] 실시예 67A, 67B



[1815]

[1816] 단계 1: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1817] THF(20 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온(2.00 g, 4.62 mmol, 1.00 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(649 mg, 0.92 mmol, 0.20 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 AsPh₃(283 mg, 0.92 mmol, 0.20 당량)과 Sn₂Me₆(3.02 g, 9.25 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =562.1.

[1818] 단계 2: 에틸 4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트의 제조:

[1819] THF(20 mL) 중 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온 히드록시플루오라이드(2.70 g, 4.65 mmol, 1.00 당량) 및 에틸 4-클로로피리미딘-2-카르복실레이트(1.73 g, 9.30 mmol, 2.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 실온에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂(652 mg, 0.93 mmol, 0.20 당량)와 CuI(885 mg, 4.65 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-일)피리미딘-2-카르복실레이트(860 mg, 33.75%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =548.1. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (d, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.56 (q, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

[1820] 단계 3: 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일)-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

[1821] THF 중 에틸 4-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2-옥소-[1,4'-바이피리딘]-2-일}피리미딘-2-카르복실레이트(480 mg, 0.87 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에, 질소 분위기 하 0℃에서 요오도((2H3)메틸)마그네슘(9 mL, 8.76 mmol, 10.00 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출할 수 있었다. 0℃에서 NH₄Cl 포화 수용액을 이용하여 반응을 켜었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였

다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (65 mg, 13.74%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =540.2.

단계 4: rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온 및 rel-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시-d2)-3'-플루오로-2'-(2-(2-히드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

라세미체 (65 mg)를 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 **실시예 67A** (9.7 mg, 97.4% 순도, 98.9% 중수소 순도, ee=97.44%)와 **실시예 67B** (8.8 mg, 98.4% 순도, 98.6% 중수소 순도, ee=97.02%)를 백색 고체로 수득하였다.

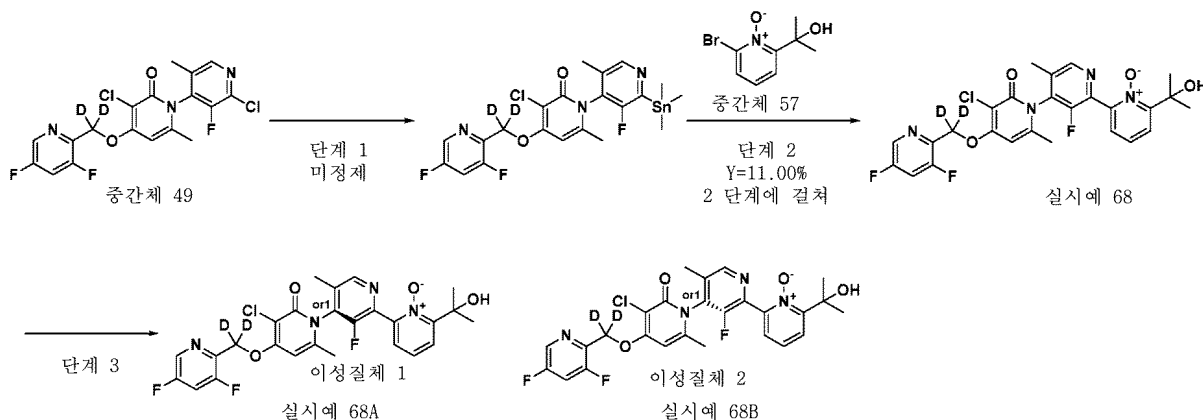
실시예 67A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =540.10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -119.61, -119.66, -120.85, -120.87, -132.49.

실시예 67B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =540.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.23, -120.25, -122.32, -122.34, -132.06.

실시예 68A, 68B



단계 1: 3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-2'-(트리메틸스타닐)-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 제조:

디옥산 (10 mL) 중 2',3-디클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-3'-플루오로-5',6-디메틸-[1,4'-바이피리딘]-2-온 (1.00 g, 2.31 mmol, 1.00 당량), Sn₂Me₆ (1.51 g, 4.62 mmol, 2.00 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.32 g, 0.46 mmol, 0.20 당량) 및 AsPh₃ (0.14 g, 0.46 mmol, 0.20 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =562.1.

단계 2: 4'-[3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일]-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-움-1-올레이트의 제조:

상기 단계 1의 혼합물에, 2-브로모-6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-1-움-1-올레이트 (0.83 g, 3.58 mmol, 2.00 당량), CuI (0.34 g, 1.79 mmol, 1.00 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.25 g, 0.35 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 혼

합물을 실온에 이르게 한 후, EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(2 x 100 mL)으로 세정하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 Prep-HPLC로 단리하여 4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-옴-1-올레이트(140 mg, 11.00%)를 수득하였다. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=549.2. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

[1834] 단계 3: rel-4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-옴-1-올레이트 및 rel-4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-옴-1-올레이트의 제조:

[1835] rac-혼합물(140 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 rel-4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-옴-1-올레이트(실시예 68A: 40.8 mg, 99.0% 순도, ee=100.0%)를 백색 고체로 수득하고, rel-4'-{3-클로로-4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)(2H2)메톡시]-6-메틸-2-옥소피리딘-1-일}-3'-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-1-옴-1-올레이트(실시예 68B: 40.3 mg, 98.2% 순도, ee=100.0%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1836] 실시예 68A:

[1837] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=549.25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.27, -120.29, -122.33, -122.36, -128.07.

[1838] 실시예 68B:

[1839] LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=549.20. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.27, -120.29, -122.33, -122.36, -128.07.

[1840] 생물학적 실시예:

[1841] 단백질 발현 및 정제

[1842] N-말단 GST-태그를 갖는 재조합 MK2 및 PRAK 키나아제의 과발현을 위해, MK2(Uniprot ID P49137, 아미노산 단편 F46-H400) 또는 PRAK(Uniprot ID Q8IW41, 아미노산 단편 M1-Q471)의 코돈 최적화된 유전자 서열을 pGEX-4T1(GE)에 클로닝하는 방식으로 재조합 MK2 및 PRAK 키나아제의 발현 벡터를 작제하였다. TB 배지 중에서 숙주를 성장시키고, 0.5 mM IPTG를 이용하여 대략 0.8 OD₆₀₀으로 단백질을 발현을 유도하고, 그 후 배양물을 18℃에서 14시간 내지 20시간 동안 인큐베이션하는 방식으로 대장균 BL21에서 단백질을 발현시켰다. 수확한 세포를 흡윤 세포 질량 1 g당 100 ml의 용해 완충액(50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 500 mM NaCl, 1 mM DTT, 5% 글리세롤 및 1 mM PMSF) 중에 재현탁시키고, 4℃에서 미세유동화기(microfluidizer)(ATS, Suzhou, China)에서 14,000 psi 압력으로 균질화시켰다(3회 계대). 원심분리하여 세포 용해물을 정화시키고, GST-융합 단백질을 함유하는 상청액을 완충액 A(50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 500 mM NaCl, 1 mM DTT 및 5% 글리세롤) 중에서 사전 평형화된 GSH-Sepharose(GE) 중력 유동 컬럼을 사용하여 친화성 크로마토그래피로 정제하였다. 완충액 A로 컬럼을 철저하게 세척한 후, 결합된 GST-단백질을 완충액 B(50 mM Tris, pH 8.0, 500 mM NaCl, 1 mM DTT, 5% 글리세롤, 10 mM 글루타티온)로 용리시킨 후, 완충액 A 중에서 평형화된 Superdex 200 컬럼 상에서 크기 배제 정제를 수행하였다. 정제된 단백질을 대략 1 mg/ml까지 농축시키고, -80℃에서 보관하였다.

[1843] 생화학적 검증

- [1844] 본 연구는 p38/MK2 경로 대 p38/PRAK 경로에 대한 본 발명의 화합물의 저해 효능을 평가하기 위한 것이다. 보다 구체적으로, p38에 의한 MK2 또는 PRAK의 최대 활성화의 절반을 저해하는 화합물 농도(IC₅₀)를 결정하였다.
- MK2 활성화 연구는 1 μM 또는 10 μM 의 최고 용량에서 본 발명의 화합물의 일련의 10점 1:3 희석 존재 유무로 설정하였고, PRAK 활성화 연구는 300 μM 의 최고 용량에서 본 발명의 화합물의 일련의 10점 1:3 희석 존재 유무로 설정하였다. MK2 및 PRAK 활성화는 FITC와 접합된 HSP27 펩타이드의 인산화 수준으로 결정하였다.
- [1845] 전형적인 검정은, 1X 반응 완충액(20 mM HEPES, pH7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01% Triton X-100, 0.01% BSA) 중 60 pM 활성화 p38 α (Carna, cat# 04-152), 10 μM ATP, 1 μM FITC-HSP27 펩타이드(Sangon, Cat# P22354), 및 1 nM 비활성 MK2 또는 PRAK를 포함하는 20 μL 부피로 수행하였다. 반응 혼합물을 다양한 농도의 본 발명의 화합물(200 nL)과 함께 2시간 인큐베이션한 후, 반응 혼합물에 60 μL 1X IMAP 용액 혼합물(Molecular Devices, Cat# R8127)을 첨가하고, 추가 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 필터 설정(Ex/Em=485 nm/FITC FP-P pol 528 nm 및 FITC FP-S pol 528 nm)을 이용하여 Synergy™ Neo2 Multi-Mode Microplate Reader로 신호를 판독하였다.
- [1846] 이어서, 신호를 비히클 대조군에 대해 정규화하고, Xfit에서 피팅하여 IC₅₀을 생성하였다. PRAK보다 MK2에 대한 선택성은 하기 식으로 계산하였다: 선택성 = PRAK의 IC₅₀/MK2의 IC₅₀.
- [1847] 상기 검정에서 얻은 데이터는 표 2에 제시되어 있다.

[1848] [표 2]

실시에 번호	p38a/MK2 (10 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/PRAK 효소 pIC ₅₀
1	5.2		<3.5
2	7.5		5.4
3	7.7		5.3
3A		8	5.4
3B	<5.0		<3.5
4	7.8		5.1
4A		8.8	5.4
4B	6.1		<3.5
5	7.8		5.5
5A	8.2		5.6
5B	5.7		<3.5
6	7.5		4.9
6A	7.6		5
6B		8.3	5
6C	5.5		<3.5
6D	5.6		<3.5
7	6.3		4.2
8	<5.0		<3.5
9A		8.4	5.5
10	5.8		5.3
14	7.7		4.7
15	5.4		3.8
16	7.4		4.8
17	5.6		4.4
18A	6.8		4.6
18B	<5.0		<3.5
18C	<5.0		<3.5
18D	7.1		5.5
19A	6.6		5.3
19B	<5.0		<3.5
20A	5.7		5.3
20B	<5.0		<3.5
21A	<5.0		<3.5
21B		8.5	5.7
22A	7.5		4.8
22B	<5.0		<3.5
23A		8.5	4.9
23B	<5.0		<3.5
24A		8.8	5.2
24B	5.8		<3.5
25A	7.5		5.5
25B	5.5		<3.5
26A		7.9	5.7
26B	5.8		<3.5
27A	7.2		3.9
27B	5.3		<3.5
28A	5.4		<3.5
28B	<5.0		<3.5
29A		8.1	4.9
29B	<5.0		<3.5
30	6.2		4.6
31A	5.7		5.5
31B	<5.0		<3.5
32A		7.7	5.2
32B	6		<3.5
32C	7.2		5.2

[1849]

실시에 번호	p38a/MK2 (10 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/PRAK 효소 pIC ₅₀
32D	5.9		<3.5
33A		7.6	5.3
33B	6.5		4.3
34A		7.7	5
34B	7.9		5.2
34C	5.7		<3.5
34D	5.5		<3.5
35A		7.3	5
35B		7.8	5.3
35C		<6.0	<3.5
35D		<6.0	<3.5
36A		8.3	5.3
36B		8.2	4.8
36C		<6.0	<3.5
36D		<6.0	<3.5
37A		8.3	5.6
37B		<6.0	<3.5
38A		7	4.5
38B		<6.0	<3.5
39A		8	4.9
39B		<6.0	<3.5
40A		6.9	4.8
40B		<6.0	<3.5
41A		8.3	5.5
41B		<6.0	<3.5
42A		6.3	5.2
42B		<6.0	<3.5
43A		7.9	5.6
43B		<6.0	<3.5
44A		7.6	5.2
44B		<6.0	<3.5
45A		<6.0	<3.5
45B		6.3	4.4
46A		7.8	5.6
46B		<6.0	<3.5
47A		8.7	5.3
47B		<6.0	<3.5
48A		8.3	5.7
48B		<6.0	<3.5
49A		8.2	5.5
49B		<6.0	<3.5
50A		7.9	5
50B		<6.0	<3.5
51A		7.1	5.3
51B		<6.0	<3.5
52A		<6.0	<3.5
52B		7.8	4.6
53A		<6.0	<3.5
53B		9.9	6.1
54A		<6.0	<3.5
54B		9.2	5.8
55		7.2	5
56A		8.7	5.8
56B		<6.0	<3.5
57A		8.9	6.1
57B		<8.0	3.9
58A		8.9	6
58B		<6.0	<3.5

[1850]

실시에 번호	p38a/MK2 (10 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) 효소 pIC ₅₀	p38a/PRAK 효소 pIC ₅₀
59A		<6.0	<3.5
59B		9	6.5
60A		<7.0	<3.5
60B		7.6	4.7
61A		<7.0	3.8
61B		8.5	6.2
62A		8.8	6.1
62B		<7.0	<3.5
63A		<7.0	<3.5
63B		9.5	6.5
64A		8.7	5.7
64B		<7.0	<3.5
65A		8.4	6.7
65B		<7.0	4.1
66A		<7.0	<3.5
66B		8.2	6
67A		8.8	6.5
67B		7.1	4.5
68A		<7.0	<3.5
68B		9.7	6.4

[1851]