



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월17일
(11) 등록번호 10-2352829
(24) 등록일자 2022년01월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7011524
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월21일
심사청구일자 2019년11월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월23일
- (65) 공개번호 10-2018-0064429
- (43) 공개일자 2018년06월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/075306
- (87) 국제공개번호 WO 2017/068090
국제공개일자 2017년04월27일
- (30) 우선권주장
15191176.5 2015년10월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
15191179.9 2015년10월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2011029832 A1
WO2010078408 A1
WO2006040646 A1

- (73) 특허권자
비포르 (인터내셔널) 아게
스위스 세인트 갈렌 씨에이치-9001 레헨스트라세 37
- (72) 발명자
듀렌베르거, 프란츠
스위스, 도나흐 4143, 도르넥스트라세 127
뷔르게르트, 미카엘
독일, 프리드리히샤펜 88045, 아펜젤러스트라세 25
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 24 항

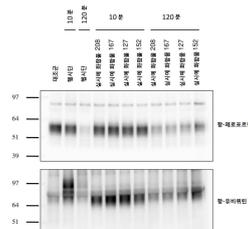
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **신규한 페로포르틴 억제제**

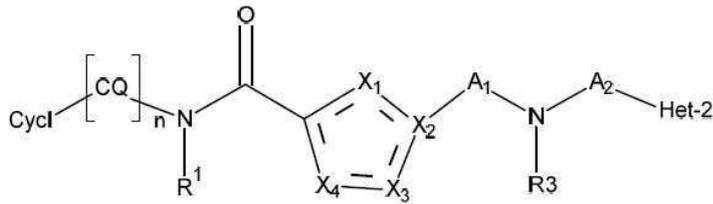
(57) 요약

본 발명은 Het-2가 일반식 (AA)의 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴인 일반식 (A-I)의 신규한 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 약제로서의 이의 용도, 특히 페로포르틴 억제제로서 사용하기 위한, 보다 상세하게는 헵시딘 결핍 또는 철분 대사 장애, 예컨대 특히 철분 과다 상태, 예컨대 특히 지중해 빈혈 및 혈액소증 (뒷면에 계속)

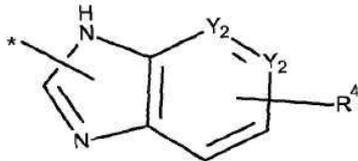
대표도



으로 인한 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 용도에 관한 것이다.



(A-I)



(AA)

(52) CPC특허분류

- A61K 31/437 (2013.01)
- A61K 31/4439 (2013.01)
- A61K 31/444 (2013.01)
- A61K 31/506 (2013.01)
- A61P 25/00 (2018.01)
- A61P 3/12 (2018.01)
- A61P 7/00 (2018.01)
- C07D 417/14 (2013.01)
- C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

- 부르크하르트, 수산나**
스위스, 취리히 8049, 아커스테인스트라세 207
- 부어, 빌름**
독일, 콘스탄츠 78465, 줌 키르헨발트 20
- 칼로게라키스, 아리스**
스위스, 빈터투어 8400, 커츠스트라세 1
- 레임, 스테판**
스위스, 장크트갈렌 9016, 쿠블라이스트라세 23에이
- 마노로바, 바니아**
스위스, 줄리콘 8702, 젤가세 14
- 보이스, 수잔**
독일, 킁본 25451, 러르첸베그 18에이

아놀드, 크리스토퍼 존

영국, 디드콧 옥스 옥스포드셔 오엑스11 8에스티, 모브레이 로드 9

페나, 파올라

영국, 워트니 옥스포드셔 오엑스28 1에이에프, 팔로필드 크레센트 매들리 파크 22

세퍼드, 존

영국, 애빙던 옥스포드셔 오엑스14 1비엔, 라크힐 로드 2, 플랫폼 3

레씨, 크리스티나

영국, 애빙던 옥스포드셔 오엑스14 5엔디, 오버미드 59

자르제스-피케, 리차드

영국, 뉴버리 버크셔 알지14 2피에이, 게이우드 드라이브 60

스콧, 존

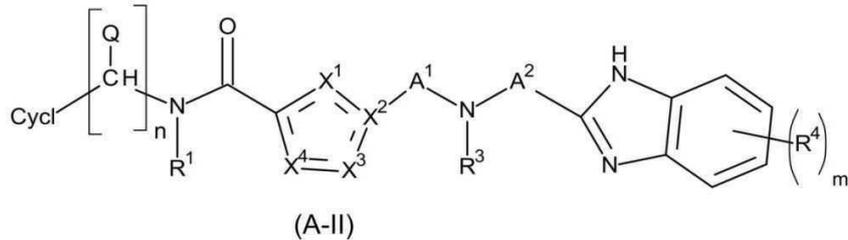
영국, 애빙던 옥스포드셔 오엑스14 5에이치이, 블랙널 로드 25

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (A-II)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



여기에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고,

R⁴는 치환기를 나타내며, 독립적으로

- 할로젠,
- 시아노,
- 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬,
- C₁-C₂ 알콕시, 및
- 카복실 기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

X¹은 C, N, S 또는 O이고;

X²는 C 또는 N이고;

X³은 C, N, S 또는 O이고; 그리고

X⁴는 C, N 또는 S이며,

단, 1 내지 3개의 헤테로원자 X가 존재하고,

여기에서 X¹, X³ 및 X⁴가 C 또는 N을 의미하는 경우, 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있고;

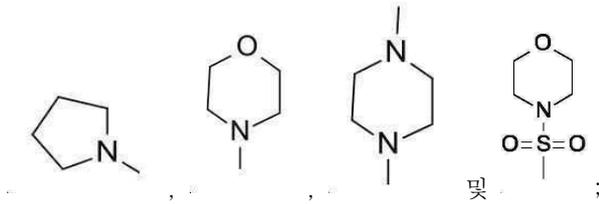
R¹은

- 수소 및
- 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Cycl은

- 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 페닐:
 - 하이드록시,
 - 할로젠,

- 시아노,
- 할로겐으로 치환될 수 있는 C₁-C₄ 알킬,
- (-NH₂), 모노- 및 디알킬아미노로부터 선택되는 아미노기,
- 할로겐으로 치환될 수 있는 C₁-C₂ 알콕시, 및
- 하기로부터 선택되는 헤테로사이클릴- 또는 설포닐 기



및

- S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5- 또는 6-원 모노사이클릭 헤테로아릴로서, 가능한 치환기는 할로겐, 시아노, 할로겐 원자 또는 하이드록시 기로부터 선택되는 0,

1, 2 또는 3 개의 치환기를 포함하는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알콕시, 화학식  또는



의 옥소-치환된 헤테로아릴을 형성하는 옥소 기(=O), N-모르폴리닐 기, 아미노카보닐 기 NH₂-(C=O)-, 또는 디메틸아미노기로부터 선택됨;

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Q는

- 수소 또는
- Cycl과 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있는, C₁-C₄-알킬이고;

n은 0, 또는 1 내지 8의 정수이고;

A¹은

- 비치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₄-알칸디일이고;

A²는

- 할로겐, 하이드록시, 옥소 기 및 아미노 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 C₁-C₄-알칸디일 또는

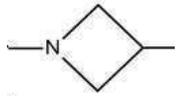
- 직접 결합이고;

R³은

- 수소 또는
- 비치환된 선형 C₁-C₄-알킬 또는 치환된 C₁-C₃-알킬로서, 가능한 치환기는 벤즈이미다졸릴기, 시클로프로필기, 및 아미노기 NH₂로부터 선택되고; 또는

A¹과 R³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환 또는 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리를 형성하고, 가능한 치환기는 메틸 및 하이드록실 기로부터 선택되고; 또는

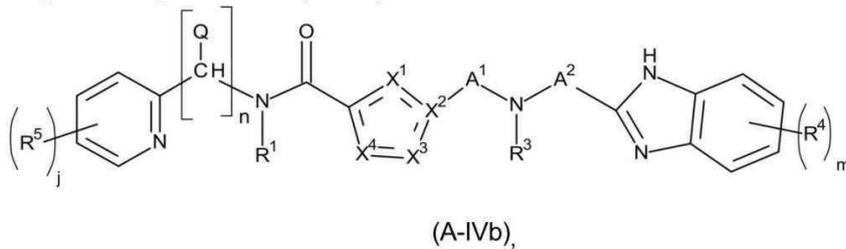
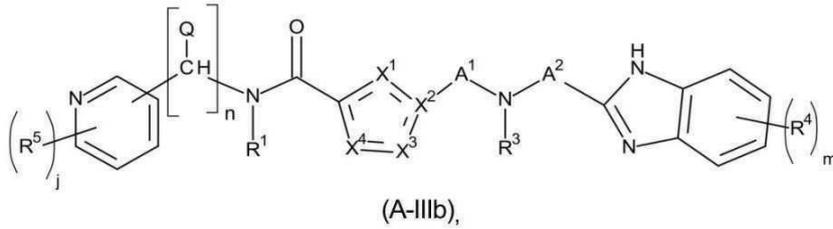
R³과 A²는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 하기 화학식의 4-원 고리를 형성함:



청구항 2

제1항에 있어서,

Cycl은 치환 또는 비치환된 피리디닐로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이며, 화학식 (A-IIIb) 또는 (A-IVb)에 따른 화합물을 형성하는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



여기에서

j는 0, 1, 2, 3 또는 4 이고, 그리고

R⁵은 치환기를 나타내며, 이는 독립적으로

- 할로젠,
- 할로젠 및 하이드록시로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3 개의 치환기를 포함하는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬,
- C₁-C₂ 알콕시,

- 화학식 또는 의 치환된 피리디닐 기를 형성하는, 옥소 기(=O),

- 디메틸아미노기,
- 아미노카보닐 기 NH₂-(C=O)-,
- 시아노, 및
- N-모르폴리닐 기

로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있거나; 또는

R⁵는 1 내지 3개의 치환기를 나타내며, 이는 독립적으로

- 할로젠,

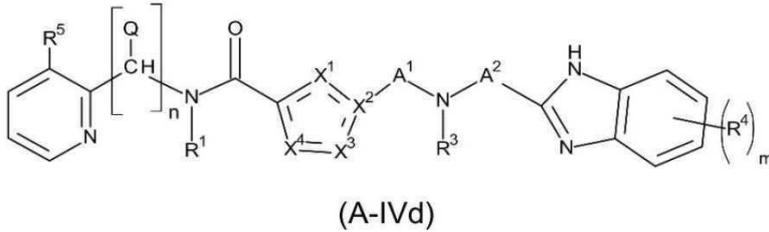
- 할로젠 및 하이드록시로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3 개의 치환기를 포함하는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬, 및
- C₁-C₂ 알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있음.

청구항 3

제2항에 있어서,

화학식 (A-IVd)



를 갖는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

R⁵는

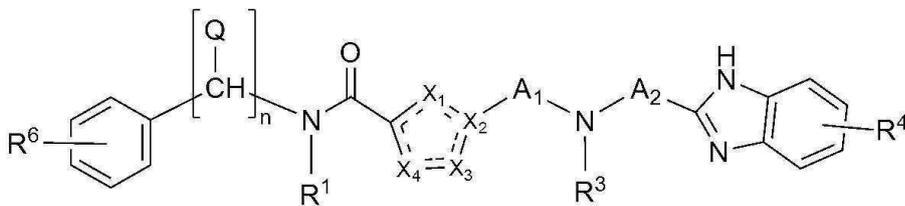
- 할로젠 및
- 할로젠 및 하이드록시로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3 개의 치환기를 포함하는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

Cycl은 치환된 페닐 그룹이고, 화학식 (A-Vb)에 따른 화합물을 형성하며,



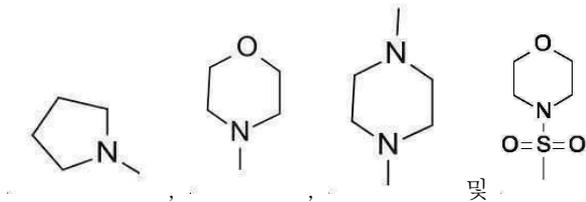
(A-Vb)

여기에서

R⁶은

- 할로젠,
- 시아노,
- (-NH₂), 모노- 및 디알킬아미노로부터 선택되는 아미노기,
- 할로젠으로 치환될 수 있는 C₁-C₂ 알콕시, 그리고

- 하기로부터 선택되는 헤테로사이클릴- 또는 설포닐 기



로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기를 나타내는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

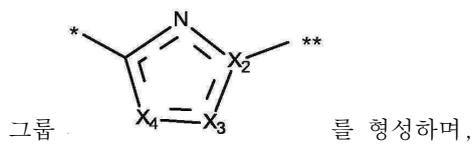
X^1 이 N이고,

여기에서 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 $X(X^2, X^3, X^4)$ 가 존재하고, 여기에서

X^2 가 C 또는 N이고,

X^3 이 C, N, S 또는 O이고, 그리고

X^4 가 C 또는 N이고,



여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 기에 대한 결합 부위를 나타내고;

단, 2개의 추가의 헤테로원자의 경우, 둘 다 N으로 선택되거나, 하나는 N이고 (X^2 를 제외한) 다른 하나는 O이고;

여기에서 X^3 및 X^4 가 C 또는 N을 의미하는 경우, 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

X^2 가 C이고,

X^3 이 O 또는 S이고, 그리고

X^4 가 N 또는 C이고,



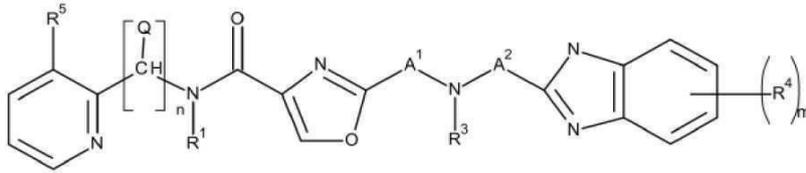
여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 기에 대한 결합 부위를 나타내고;

여기에서 X^4 는 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

화학식:

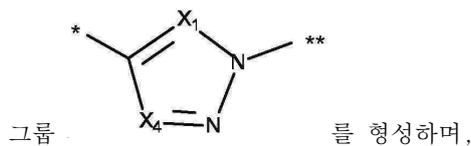


에 따른, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

X^2 및 X^3 이 둘 다 N이고,

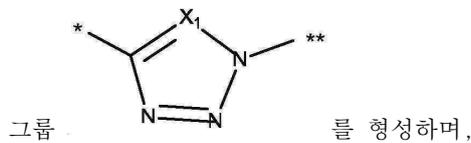


여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 기에 대한 결합 부위를 나타내고;

여기에서 X^1 및 X^4 는 C이고;

여기에서 X^1 및 X^4 중 적어도 하나는 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있거나; 또는

여기에서 X^4 는 또한 N이고,



여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 기에 대한 결합 부위를 나타내고; 그리고

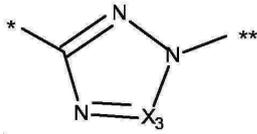
여기에서 X^1 은 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

X^1 , X^2 및 X^4 가 N이고, 그리고

X^3 이 C이고,



그룹 \cdot 를 형성하며,

여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 기에 대한 결합 부위를 나타내고;

여기에서 X³은 할로젠, 및 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되는 추가의 치환기를 포함할 수 있는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

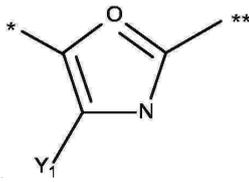
제1항 또는 제2항에 있어서,

X¹이 O 또는 S이고,

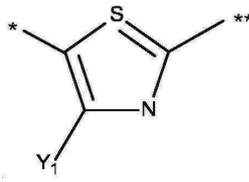
X²가 C이고,

X³이 N이고, 그리고

X⁴가 C이고,



각각 그룹 \cdot



또는 \cdot

를 형성하며,

여기에서 Y¹은

- 수소 또는
- 할로젠 또는
- 0, 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₃ 알킬이고,

여기에서 *는 아미노카보닐 기에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 기에 대한 결합 부위를 나타내는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

X¹, X³ 및 X⁴의 추가의 치환기가

- Cl, 및
- 메틸기, 이소프로필기, CF₃기 또는 메틸렌-치환 에틸기

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

다음 조건 중 하나 이상이 적용되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

n이 1;

Q가 H:

R¹이 H.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

A¹ 및 A²는 C₁-C₂ 알칸디일이고, 동일하거나 상이하며,

- 메틸렌, 및
- 에탄-1,2-디일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

A¹ 및 R³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환 또는 치환된 4원 지방족 모노사이클릭 고리를 형성하며, 가능한 치환기는 메틸 및 히드록실기로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

다음으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

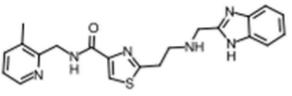
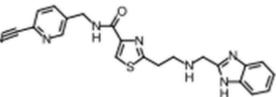
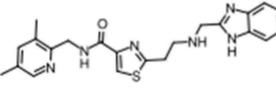
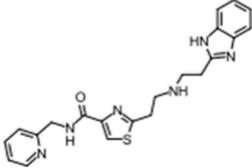
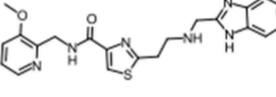
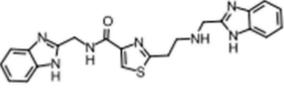
실시예 번호	구조	실시예 번호	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

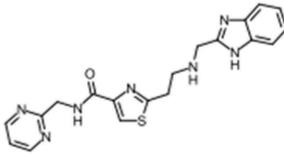
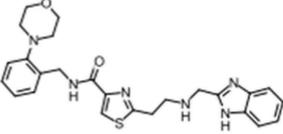
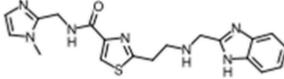
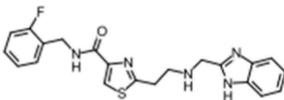
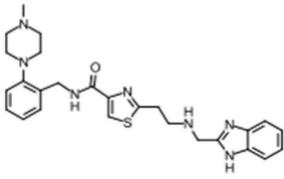
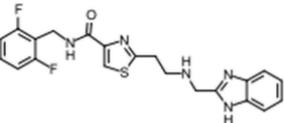
실시예 번호	화합물
12	
16	

실시예 번호	화합물
21	
35	

실시예 번호	화합물
36	
37	
38	
39	
40	
42	

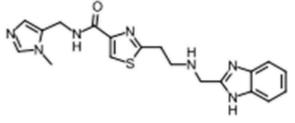
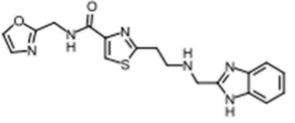
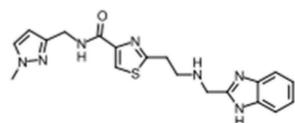
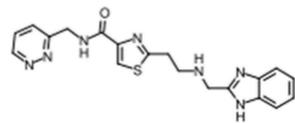
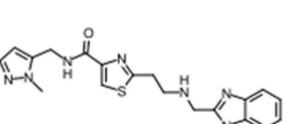
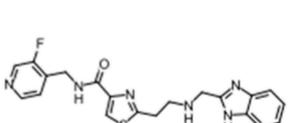
실시예 번호	화합물
43	
44	
45	
46	
47	
54	

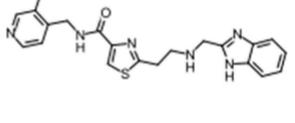
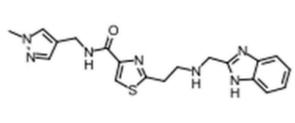
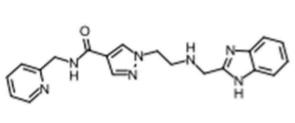
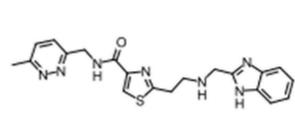
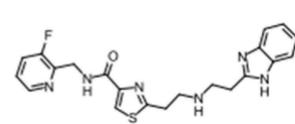
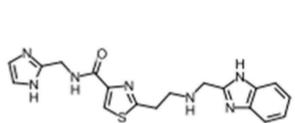
실시예 번호	화합물
55	
56	
57	
58	
59	
60	

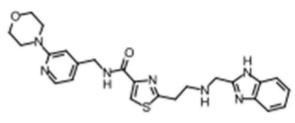
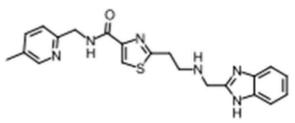
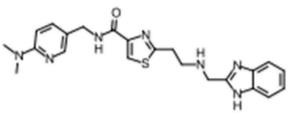
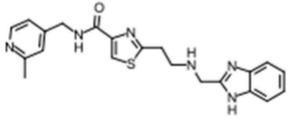
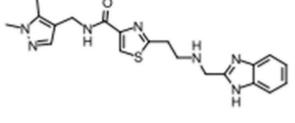
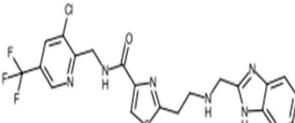
실시예 번호	화합물
61	
63	
64	
65	
68	
69	

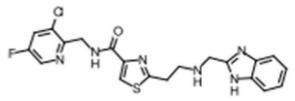
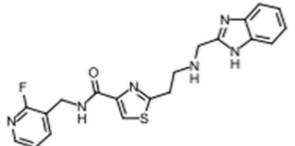
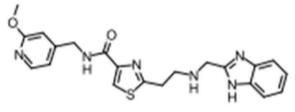
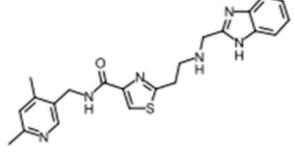
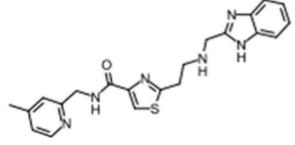
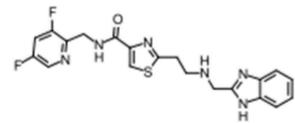
실시예 번호	화합물
70	
71	
72	
74	
75	
76	

실시예 번호	화합물
77	
79	
80	
81	
82	
83	

실시예 번호	화합물
84	
85	
86	
87	
88	
89	

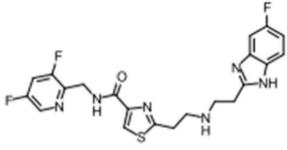
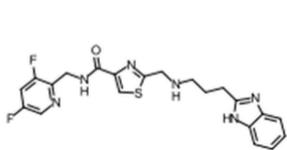
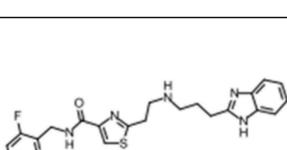
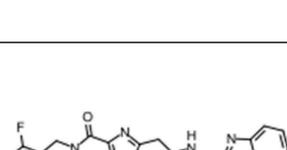
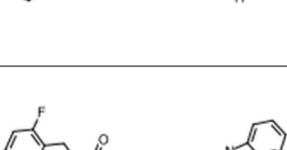
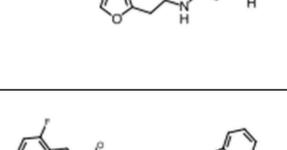
실시예 번호	화합물
90	
91	
92	
93	
94	
95	

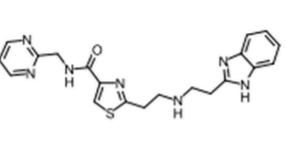
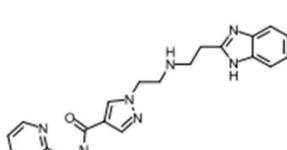
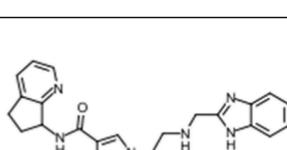
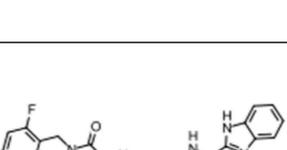
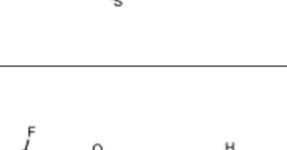
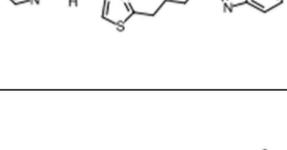
실시예 번호	화합물
96	
97	
98	
99	
100	
101	

실시예 번호	화합물
102	
103	
104	
105	
106	
108	

실시예 번호	화합물
109	
110	
111	
112	
113	
114	

실시예 번호	화합물
116	
118	
119	
120	
121	
122	

실시예 번호	화합물
123	
124	
125	
126	
127	
128	

실시예 번호	화합물
129	
131	
132	
134	
135	
136	

실시예 번호	화합물
137	
138	
141	
142	
144	
145	

실시예 번호	화합물
148	
150	
151	
152	
153	
154	

실시예 번호	화합물
155	
156	
157	
158	
159	
160	

실시예 번호	화합물
161	
162	
163	
164	
165	
166	

실시예 번호	화합물
167	
169	
170	
171	
173	
174	

실시예 번호	화합물
175	
176	
177	
178	
179	
180	

실시예 번호	화합물
181	
182	
183	
184	
186	
187	

실시예 번호	화합물
188	
191	
192	
193	
194	
195	

실시예 번호	화합물
196	
198	
199	
205	
206	
207	

실시예 번호	화합물
208	
209	
210	
211	
212	
213	

실시예 번호	화합물
214	
215	
218	
219	
220	
223	

실시예 번호	화합물
226	
227	
228	
230	
231	
233	

실시예 번호	화합물
236	
239	
242	
243	
244	
247	

실시예 번호	화합물
249	
250	
251	
252	
253	
255	

실시예 번호	화합물
256	
257	
258	
261	
264	
265	

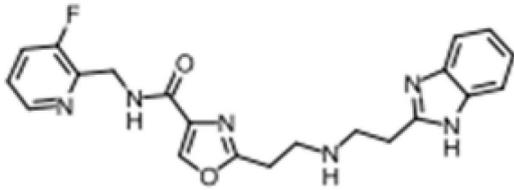
실시예 번호	화합물
266	
267	
270	
271	
273	
274	

실시예 번호	화합물
277	
278	

실시예 번호	화합물
279	
280	

청구항 16

제1항에 있어서,
하기 식



을 갖는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 또는 제15항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,
철분 수준 증가, 또는 철분 흡수 증가, 또는 철분 과다를 유발하는 철분 대사 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제.

청구항 19

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,
 α -지중해 빈혈, β -지중해 빈혈 및 δ -지중해 빈혈을 포함하는 지중해 빈혈(thalassemia), 혈색소병증(hemoglobinopathy), 헤모글로빈 E 질환(hemoglobin E disease), 헤모글로빈 H 질환(hemoglobin H disease), 혈색소증(hemochromatosis), 겸상 적혈구 빈혈(sickle cell anemia) 또는 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)을 포함하는 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)로부터 선택되는, 철분 수준 증가, 또는 철분 흡수 증가, 또는 철분 과다와 관련되거나 이로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제.

청구항 20

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,
다음 중 하나 또는 둘 이상의 조합의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제:
골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome(MDS), 골수이형성증(myelodisplasia)), 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera) 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)로부터 선택되는 무효조혈(ineffective erythropoiesis)과 관련된 질환;
병원성 미생물에 이용 가능한 철의 양을 제한하는 것에 의한 보조 요법에서, 비브리오 패혈증균(*Vibrio vulnificus*)을 포함하는 병원성 미생물로 인한 감염; 및
조직 또는 세포 내 철분의 침착 또는 증가를 제한하는 것에 의한 알츠하이머 병(Alzheimer's disease) 및 파킨슨 병(Parkinson's disease)을 포함하는 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease).

청구항 21

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,
다음 중 하나 또는 둘의 조합의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제:
철분 과다로 인한 심장, 간 및 내분비 손상;
과도한 철에 의하여 촉발된 염증.

청구항 22

α -지중해 빈혈, β -지중해 빈혈 및 δ -지중해 빈혈을 포함하는 지중해 빈혈(thalassemia), 혈색소병증(hemoglobinopathy), 헤모글로빈 E 질환(hemoglobin E disease), 헤모글로빈 H 질환(hemoglobin H disease), 혈색소증(hemochromatosis), 겸상 적혈구 빈혈(sickle cell anemia) 또는 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)을 포함하는 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)로부터 선택되는 질환 또는 장애;

골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome(MDS), 골수이형성증(myelodisplasia)), 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera) 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)로부터 선택되는 무효조혈(ineffective erythropoiesis)과 관련된 질환;

병원성 미생물에 이용 가능한 철의 양을 제한하는 것에 의한 보조 요법에서, 비브리오 패혈증균(*Vibrio vulnificus*)을 포함하는 병원성 미생물로 인한 감염;

조직 또는 세포 내 철분의 침착 또는 증가를 제한하는 것에 의한 알츠하이머 병(Alzheimer's disease) 및 파킨슨 병(Parkinson's disease)을 포함하는 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease);

철분 과다로 인한 심장, 간 및 내분비 손상,

과도한 철에 의하여 촉발된 염증

을 포함하는 철분 수준 증가, 또는 철분 흡수 증가, 또는 철분 과다를 유발하는 철분 대사 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한,

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,

상기 약제는 다음 중 하나 또는 둘 이상의 조합을 더 함유하는 약제:

약제학적 담체;

보조제;

용매; 및

철분 과다, 지중해 빈혈 또는 혈색소증의 예방 및 치료용 활성 화합물, 알츠하이머 병 또는 파킨슨 병을 포함하는 신경퇴행성 질환 및 관련 증상의 예방 및 치료용 활성 화합물 및 철-킬레이트 화합물로부터 선택되는 추가의 약제학적 활성 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서,

경구 또는 비경구 투여용 제형의 형태인 약제.

청구항 24

α -지중해 빈혈, β -지중해 빈혈 및 δ -지중해 빈혈을 포함하는 지중해 빈혈(thalassemia), 혈색소병증(hemoglobinopathy), 헤모글로빈 E 질환(hemoglobin E disease), 헤모글로빈 H 질환(hemoglobin H disease), 혈색소증(hemochromatosis), 겸상 적혈구 빈혈(sickle cell anemia) 또는 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)을 포함하는 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)로부터 선택되는 질환 또는 장애;

골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome(MDS), 골수이형성증(myelodisplasia)), 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera) 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia)로부터 선택되는 무효조혈(ineffective erythropoiesis)과 관련된 질환;

병원성 미생물에 이용 가능한 철의 양을 제한하는 것에 의한 보조 요법에서, 비브리오 패혈증균(*Vibrio vulnificus*)을 포함하는 병원성 미생물로 인한 감염;

조직 또는 세포 내 철분의 침착 또는 증가를 제한하는 것에 의한 알츠하이머 병(Alzheimer's disease) 및 파킨슨 병(Parkinson's disease)을 포함하는 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease);

철분 과다로 인한 심장, 간 및 내분비 손상,

과도한 철에 의하여 촉발된 염증

을 포함하는 철분 수준 증가, 또는 철분 흡수 증가, 또는 철분 과다를 유발하는 철분 대사 장애의 예방 또는 치료를 위한 병용 요법에 사용하기 위한,

제1항 또는 제15항에 따른 화합물을 포함하는 약제로서,

상기 병용 요법은 제1항 또는 제15항에 따른 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물의 공동 투여를 포함하며,

상기 병용 요법의 공동 투여는 고정 용량 제형으로 제1항 또는 제15항에 따른 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물의 공동 투여에 의해 고정 용량 병용 요법으로 수행될 수 있거나; 또는

상기 병용 요법의 공동 투여는 개별적인 화합물의 동시 투여 또는 일정 기간에 걸쳐 분포된 개별적인 화합물의 순차적 사용에 의하여, 각각의 화합물의 자유 용량으로 제1항 또는 제15항에 따른 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물의 공동 투여에 의하여 자유 용량 병용 요법으로 수행될 수 있고;

여기에서 하나 이상의 다른 약제학적 활성 화합물은 Tmprss6-ASO, 철 킬레이터, 키큐민, SSP-004184, 데페리트린, 데페라시록스, 데페록사민, 데페리프론으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 철분 과다 감소용 활성 화합물; n-아세틸 시스테인을 포함하는 항산화제로부터 선택되는 약제학적 활성 화합물; GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 항당뇨병 치료제; 반코마이신(Van) 또는 토브라마이신을 포함하는 항생제; 말라리아 치료용 약물; 항암제; 항진균제; 레보도파를 비롯한 도파민 작용제를 포함하는, 알츠하이머 병 및 파킨슨 병을 포함하는 퇴행성 신경질환의 치료를 위한 약물; 인터페론- α 또는 리바비린을 포함하는 항바이러스 약물; 사이클로스포린 A 또는 사이클로스포린 A 유도체를 포함하는 면역억제제; 철 보충제; 비타민 보충제; 적혈구 생성 자극제; 항염증성 생물제; 항혈전 용해제; 스타틴; 혈관수축제; 또는 근수축 화합물인 것인, 약제.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반식 (A-I)의 신규한 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 약제로서의 이의 용도, 특히 페로포르틴 억제제로서 사용하기 위한 이의 용도, 보다 상세하게는 헵시딘(hepcidin) 결핍으로 인한 질환 또는 철분 대사 장애, 예컨대 특히 지중해 빈혈(thalassemia) 및 혈색소증(hemochromatosis)과 같은 특히 철분 과다(iron overload) 상태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 철분은 거의 모든 생물에 필수적인 미량 원소이고, 특히 성장 및 혈액의 형성과 관련되어 있다. 이 경우에, 철분 대사의 균형은 주로 노화 적혈구의 헤모글로빈으로부터의 철분 회수(recovery) 및 식이성 철분의 십이지장 흡수 수준으로 조절된다. 방출된 철분은 소장을 통하여, 특히 특정 수송 시스템(DMT-1, 페로포르틴)을 통하여 흡수되고, 혈액 순환계로 포함되어 적절한 조직 및 기관(트랜스페린, 트랜스페린 수용체)으로 전달된다.
- [0003] 인체 내에서, 철 원소는 그 중에서도 산소 수송, 산소 흡수, 세포 기능, 예컨대 미토콘드리아 전자 전달, 인지 기능 등, 및 궁극적으로 전체적인 에너지 대사를 위하여 매우 중요하다.
- [0004] 평균적으로, 인체는 4 내지 5 g의 철분을 함유하고 있으며, 이는 효소, 헤모글로빈 및 미오글로빈 내에 존재할 뿐만 아니라, 페리틴(ferritin) 및 헤모시데린(hemosiderin)의 형태로 저장(depot) 또는 비축(reserve)되어 존재한다. 이러한 철분의 대략 절반, 약 2 g이 적혈구의 헤모글로빈에 결합된 헴 철(heme iron)로서 존재한다. 이들 적혈구는 제한된 수명(75-150일)만을 가지므로, 새로운 것들이 꾸준히 형성되어야 하고 오래된 것들은 분해되어야 한다(초당 2백만 개 이상의 적혈구들이 형성됨). 이러한 높은 재생 능력은 노화된 적혈구를 포식하고 이들을 세포 용해시켜 철분 대사를 위해 이렇게 얻어진 철분을 재이용하는 대식세포에 의해 달성된다. 적혈구생성(erythropoiesis)에 필요한 철분의 대부분, 1일당 약 25 mg은 이러한 방식으로 제공된다.
- [0005] 성인의 일일 철분 필요량은 1일당 0.5 내지 1.5 mg이고, 유아 및 임신 중인 여성은 1일당 2 내지 5 mg의 철분을 필요로 한다. 예를 들어, 피부 및 상피 세포의 탈락에 의한 일일 철분 손실은 낮다. 예를 들어, 여성에서는 월경 출혈 동안 철분 손실의 증가가 발생한다. 일반적으로, 2 ml의 혈액당 약 1 mg의 철분이 손실되므로, 혈액 손실은 철분 수준을 현저히 감소시킬 수 있다. 건강한 성인에 있어서, 약 1 mg의 통상적인 일일 철분 손실은 보통 일일 음식물 섭취를 통하여 대체되어, 일일 철분 요구량을 적절한 수준으로 균형을 재조정한다.
- [0006] 철분의 수준은 흡수에 의하여 조절되며, 음식 중에 존재하는 철분의 흡수율은 6 내지 12%로, 철분 결핍의 경우 25%까지의 흡수율로 조절된다. 흡수율은 철분 요구량과 철분 저장소의 크기에 따라 생물체에 의하여 조절된다. 이 과정에서, 인체는 2가의 철 이온뿐만 아니라 3가의 철 이온 모두를 이용한다. 보통, 철(III) 화합물은 충분히 산성인 pH 값에서 위장에서 용해되므로 흡수 가능하게 된다. 철분의 흡수는 점막 세포에 의하여 상부 소장에서 이루어진다. 이 과정에서, 3가의 비-헴 철은 우선 소장의 세포막에서 예를 들어, 철 환원효소(ferric reductase)(막-결합 십이지장 시토크롬 b)에 의하여 흡수를 위한 Fe(II)로 환원되고, 그 후 수송 단백질 DMT1(2가 금속 수송자 1)에 의하여 소장 세포 내로 수송될 수 있다. 반면, 헴 철은 어떠한 변화없이 세포막을 통하여 장 세포로 들어간다. 장 세포에서, 철분은 저장 철(depot iron)로서 페리틴에 저장되거나, 수송 단백질 페로포르틴에 의하여 혈액으로 방출된다. 헵시딘은 철분 흡수의 필수적인 조절 인자이기 때문에, 이 과정에서 중심적인 역할을 한다. 페로포르틴에 의하여 혈액으로 수송된 2가 철은 산화효소(oxidase)(세룰로플라스민(ceruloplasmin), 헤페스틴(hephaestin))에 의하여 3가 철로 전환되고, 그 후 3가 철은 트랜스페린(transferrin)에 의하여 생물체 내 관련 위치로 수송된다(예를 들어, "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117,2004,285-297.을 참조).
- [0007] 포유동물 생물체는 능동적으로 철분을 배출할 수 없다. 철분 대사는 실질적으로 대식세포, 간세포 및 장세포로부터의 철분의 세포성 방출을 통하여 헵시딘에 의해 조절된다.
- [0008] 헵시딘은 간에서 생성되는 펩티드 호르몬이다. 아미노 말단에서 짧아지는 두 개의 형태, 헵시딘-22와 헵시딘-20이 발견되었지만, 주된 활성 형태는 25개의 아미노산을 가진다(예를 들어, "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation". T. Ganz, Blood, 102, 2003, 783-8을 참조). 헵시딘은 장 및 태반을 통한 철분의 흡수에 작용하고, 망상내피계(reticuloendothelial system)로부터의 철분의 방출에 작용한다. 체내에서, 헵시딘은 프로-헵시딘으로 알려진 것으로부터 간에서 합성되며, 프로-헵시딘은 HAMP 유전자로 알려진 유전자에 의하여 코딩된다. 헵시딘의 형성은 생물체의 철 수준과 직접적인 상관관계하에 조절되며, 즉 생물체에 충분한 철분과 산소가 공급되는 경우 더 많은 헵시딘이 형성되고, 철분과 산소 수준이 낮은 경우 또는 적혈구생성이 증가되는 경우 더 적은 헵시딘이 형성된다. 소장 점막 세포 및 대식세포에서, 헵시딘은 수송 단백질인 페로포르틴과 결합하며, 이는 통상적으로 식작용에 의해 재이용된 철분을 세포 내부로부터 혈액으로 수송한다.
- [0009] 수송 단백질 페로포르틴은 간, 비장, 신장, 심장, 장 및 태반에서 형성된 571개의 아미노산으로 이루어지는 막 관통 단백질이다. 특히, 페로포르틴은 장내 상피 세포의 기저측면 막(basolateral membrane)에 위치한다. 따라서, 이러한 방식으로 결합된 페로포르틴은 철분을 혈액으로 내보내는 작용을 한다. 이 경우, 페로포르틴은 철을

Fe²⁺로서 수송할 가능성이 가장 높다. 헵시딘이 페로포르틴에 결합되면, 페로포르틴은 세포 내부로 포함되고, 그 후 세포로부터 식작용에 의해 재이용된 철분의 방출이 거의 완전히 차단되도록 그것의 분해가 일어난다. 페로포르틴이 예를 들어, 헵시딘에 의하여 불활성화되어 짐작 세포에 저장된 철분을 내보낼 수 없으면, 저장된 철분은 대변을 통한 세포의 자연 배출(natural shedding)로 손실된다. 따라서, 페로포르틴이 예를 들어, 헵시딘에 의해 불활성화되거나 억제되는 경우, 장내 철분의 흡수는 감소된다. 또한, 페로포르틴은 망상내피계(RES)에 현저하게 국부화되어 있으며, 여기에 대식세포 또한 속한다. 철분 대사가 만성 염증에 의하여 손상되는 경우, 헵시딘은 여기에서 중요한 역할을 한다. 염증의 경우, 특히 인터류킨-6이 증가되어 헵시딘 수준의 증가를 유발한다. 그 결과, 더 많은 헵시딘이 대식세포의 페로포르틴에 결합되어 저장된 철분의 방출을 차단하며, 이는 궁극적으로 염증으로 인한 빈혈(ACD 또는 AI)을 유도한다.

[0010] 반면에, 혈청의 철분 수준이 감소하면, 간의 간세포에서 헵시딘 생성이 감소되어 헵시딘이 거의 방출되지 않으므로, 페로포르틴이 덜 활성화되어 많은 양의 저장 철분을 혈청으로 포함시킬 수 있게 된다.

[0011] 이로부터, 헵시딘-페로포르틴 시스템이 철분 대사를 직접 조절하고, 따라서 헵시딘 조절 메커니즘의 장애가 생물체에서의 철분 대사에 직접적인 영향을 미친다는 것이 명백해진다. 원칙적으로, 헵시딘-페로포르틴 조절 메커니즘은 두 개의 하기 반대 원리를 통하여 작용한다:

[0012] 한편으로, 헵시딘의 증가는 페로포르틴의 불활성화를 유도하여 세포에서 혈청으로의 저장 철분의 방출을 차단하므로, 혈청의 철분 수준을 감소시킨다. 병리학적 사례에서, 감소된 혈청의 철분 수준은 헤모글로빈 수준을 감소시키고, 적혈구 생성을 감소시켜 철 결핍성 빈혈을 초래한다.

[0013] 다른 한편으로, 헵시딘의 감소는 활성 페로포르틴 증가를 초래하여 저장 철분의 향상된 방출 및 예를 들어, 음식으로부터의 향상된 철분의 흡수를 가능하게 하므로, 혈청의 철분 수준을 증가시킨다. 병리학적 사례에서, 철분 수준의 증가는 철분 과다를 초래한다.

[0014] 철분 과다 상태 및 질환은 과도한 철분 수준을 특징으로 한다. 여기에서, 문제는 비-트랜스페린 결합 철(non-transferrin bound iron, NTBI)을 초래하는 과도한 혈청 철분 수준으로부터 발생한다. NTBI는 기관에 의해 비특이적으로 빠르게 흡수되어 조직과 기관에 철분의 축적을 야기한다. 철분 과다는 심장, 간 및 내분비 손상을 포함하는 많은 질환 및 바람직하지 않은 의학적 상태를 야기한다. 추가로, 뇌 내의 철분 축적은 예를 들어, 알츠하이머 병 및 파킨슨 병과 같은 퇴행성 신경질환으로 고통받는 환자들에게서 관찰되었다. 과량의 유리 철분의 특정한 해로운 측면으로서, 라디칼의 바람직하지 않은 형성이 언급되어야 한다. 특히, 철(II) 이온은 (특히 펜톤(Fenton) 반응을 통하여) 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)의 형성을 촉진한다. 이들 ROS는 세포, 조직 및 기관에 지대한 영향을 미치는 DNA, 지질, 단백질 및 탄수화물에 손상을 유발한다. ROS의 형성은 잘 알려져 있으며, 소위 산화 스트레스를 유발하는 것으로 문헌에 기재되어 있다.

[0015] 철분 과다를 치료하기 위한 잘 확립된 지금까지의 기존의 방법은 신체로부터 철분의 제거를 증가시킴으로써 혈청 내 철분의 양을 감소시키는 개념에 기반을 두고 있다. 그렇지 않으면 건강한 사람에서 가장 오래 알려져 있으며 여전히 통상적인 치료 방법은 정기적으로 예정된 채혈(phlebotomies)(방혈(bloodletting))로 이루어진다. 처음 진단을 받을 때, 채혈은 보통 비교적 자주, 예를 들어 주 1회로 철분 수준이 정상 범위 내에 들어올 때까지 예정되며, 이후 환자의 철분 부하(iron loading) 속도에 따라 매달 또는 3개월마다 채혈이 예정된다.

[0016] 정기적인 채혈(blood draw)을 견딜 수 없는 환자의 경우, 킬레이트제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 세균 철포획제(bacterial siderophore)인 데페록사민(deferoxamine)(데스페리옥사민(desferrioxamine) B, N'-{5-[아세틸(하이드록시)아미노]펜틸}-N-[5-({4-[(5-아미노펜틸)(하이드록시)아미노]-4-옥소부타노일)아미노]펜틸}-N-하이드록시석신아미드, 또는 데스페랄(Desferal)[®]로도 공지되어 있음)은 킬레이션 요법에서 사용되는 확립된 약제이다. 데페록사민은 포획제로서 혈류 내 철분과 결합하여 소변과 대변을 통해 철분 제거를 향상시킨다. 만성 철분 과다의 전형적인 치료는 매일 8 - 12시간의 기간에 걸친 피하 주사를 필요로 한다. 데스페리옥사민-B 염의 비경구 주사용 조성물은 예를 들어, WO 1998/25887호에 기재되어 있다.

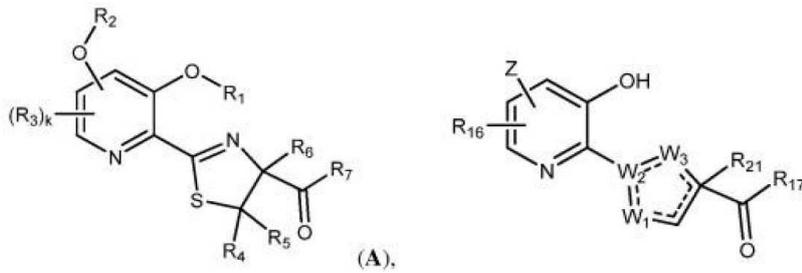
[0017] 철분 과다를 일으키는 지중해 빈혈(thalassemia)을 치료하기 위해 정기적인 수혈을 받은 환자에게 사용하기 위해 허가된 두 개의 최신 약제는 데페라시록스(deferasirox) 및 데페리프론(deferiprone)이다.

[0018] 예를 들어, WO 1997/49395호에 기재된 데페라시록스(Exjade[®], 4-(3,5-비스(2-하이드록시페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤조산), 및 데페리프론(Ferriprox[®], 3-하이드록시-1,2-디메틸피리딘-4(1H)-온)도 철 킬레이트제로서

유사하게 작용하므로 철 킬레이션 요법용 약제로서 적합하다.

[0019] 철분 과다의 치료에 사용하기 위한 철 킬레이트 화합물(chelator)로서 작용하는 추가의 화합물이 기재되어 있다. 예를 들어, WO 2013/142258호는 디에틸렌트리아민펜타아세트레이트(diethylenetriaminepentaacetate, DTPA) 및 아연 염의 캡슐화 입자에 관한 것이다. WO 2003/041709호는 철 킬레이트 화합물로서 4-하이드록시-2-노닐퀴놀린과 같은 4-하이드록시-2-알킬퀴놀린에 관한 것이다. WO 1998/09626호는 디티오카바메이트 함유 조성물을 기반으로 한 철분 과다 상태를 치료하기 위한 킬레이트제에 관한 것이다.

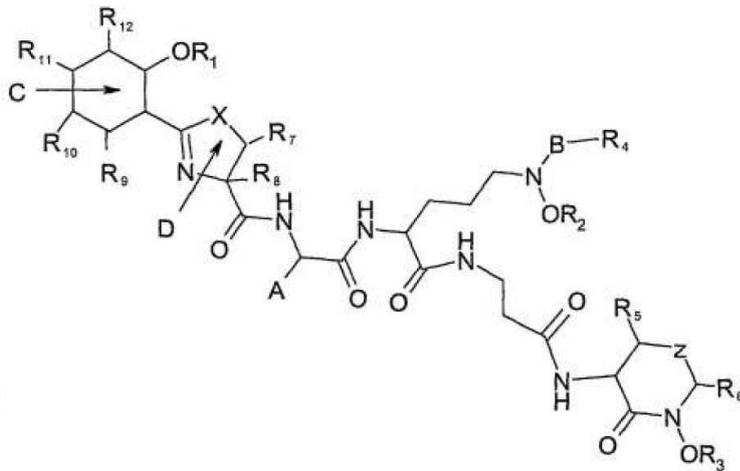
[0020] WO 2015/077655호는 철분 과다 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (A) 또는 (J)의 데스페리티오신(desferrithiocin) 유도체에 관한 것이다:



[0021] WO 2015/077655호에 따르면, 상기 데스페리티오신 유도체는 철 킬레이트제로서 작용하는 것으로 밝혀졌다.

[0022] WO 2005/051411호는 철 킬레이트 화합물로서 작용하며 철분 과다 질환의 치료에 사용되는 것으로 기재된, 다음 화학식에 따른 옥사켈린(oxachelin) 및 이의 유도체를 기반으로 한 신규한 항생제 또는 항균제에 관한 것이다:

[0023] WO 2005/051411호는 철 킬레이트 화합물로서 작용하며 철분 과다 질환의 치료에 사용되는 것으로 기재된, 다음 화학식에 따른 옥사켈린(oxachelin) 및 이의 유도체를 기반으로 한 신규한 항생제 또는 항균제에 관한 것이다:



[0024] 킬레이션 요법에 의한 철분 과다 치료의 단점은 장애의 발생을 예방하는 대신 철분 과다가 이미 발생했을 경우의 신체로부터의 킬레이트 철(chelated iron)의 제거이다. 추가로, 철 킬레이션 요법용으로 확립된 약제는 독성 가능성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0025] 현대적 접근법은 특히 기본 메커니즘에 대한 지식의 증가와 이러한 지식을 기반으로 한 적절한 치료 방법의 개발로 이러한 방법을 점점 더 보완할 것으로 기대된다. 철분 대사에서 생화학적 조절 경로에 억제 또는 지지 영향을 미치는 헵시딘 작용제 또는 화합물은 기본적으로 선행 기술분야에 공지되어 있다.

[0026] 철분 과다는 예를 들어, 헵시딘 발현이 방지되는 경우, 예를 들어 공지된 철분 과다 질환인 혈색소증(haemochromatosis)에서와 같은 유전적 결함으로 인해 발생할 수 있다. 혈색소증은 헵시딘 합성을 조절하는 유전자 또는 헵시딘 유전자 자체의 돌연변이에 의하여 유발된 철분 과다 질환이다. 이들 환자에서 낮거나 없는 수준의 헵시딘은 활성 페로포르틴의 양을 증가시켜 식이성 철분의 흡수를 증가시키고, 이는 심장, 간 및 내분비 손상을 야기하는 심각한 철분 과다로 이어진다. 헵시딘 모방 펩티드(mimetic peptide), 즉 페로포르틴과 유사하게 결합하고 이를 불활성화시키는 펩티드는 2형(주브나일(juvenile)) 혈색소증 모델인 헵시딘 넉아웃 마우스에서 조직의 철분 축적을 효과적으로 역전시키는 것으로 나타났다(Ramos et al., Blood 2012).

[0027] 공지된 철분 과다 질환인 베타-지중해 빈혈에서, 베타 글로빈 유전자에서의 돌연변이는 헤모글로빈 생성의 감소 및 무효 조혈(ineffective erythropoiesis)의 감소, 골수에서 분화중인 적혈구에 대한 손상 및 사멸로 인한 충

분한 수의 적혈구를 생성할 수 없는 상태를 야기한다. 이는 적혈구 생성 속도의 상향조절과 헵시딘 수준의 감소를 일으켜, 적혈구생성 활성의 증가를 위해 더 많은 철분을 이용할 수 있게 한다. 이러한 부적응적 반응(maladaptive response)은 상기 기재된 바와 같이, 감소된 헵시딘 수준으로 인해 철분 과다를 초래하여 활성 페로포르틴의 양을 증가시키고, 이는 식이성 철분의 흡수를 증가시킨다. 지중해 빈혈에서 적혈구는 불균형적 비율의 알파- 및 베타- 헤모글로빈-서브유닛의 독성으로 인해 반감기가 단축된다. 또한, 베타-지중해 빈혈의 치료에서의 헵시딘 모방 펩티드의 사용이 기재되었으며, 치료적 근거는 철분 제한을 유도하는 헵시딘 활성의 증가 및 적혈구 내 철분 매개성 손상의 감소를 기반으로 한다. 비-수혈 의존성 베타-지중해 빈혈의 모델인, th3/+ 마우스에의 헵시딘 모방 펩티드의 투여는 무효 조혈의 경감, 적혈구 생존 시간의 증가 및 빈혈의 개선이라는 결과를 가져왔다. 이 모델에서, 식이성 철분의 흡수 감소로 인한 철분 과다의 예방은 헵시딘 모방체 요법의 추가의 이점으로 밝혀졌다(Gardenghi et al, 2010; Casu et al 2013).

- [0029] 기재된 치료적 접근법은 헵시딘 모방체 또는 헵시딘 작용제를 제공함으로써 주요 조절자인 헵시딘을 통하여 직접 작용, 즉 일종의 헵시딘 대체물 또는 공급의 의미로 작용함으로써 교란된(disturbed) 철분 대사 경로로의 직접적인 관여에 기반을 두고 있다. 접근법은 헵시딘-불활성화 메커니즘을 통하여 페로포르틴을 억제함으로써 과도한 철분의 흡수를 차단하여 철분 과다, 즉 과도한 혈청의 철분 수준을 치료하는 치료학적 근거에 기반을 두고 있다.
- [0030] 추가의 공지된 철분 과다 관련 질환은 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS 또는 척수이형성증(myelodysplasia)이라고도 알려짐), 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera) 등과 같은 무효 조혈과 연관된 질환이다.
- [0031] 추가로, 헵시딘(Hamp1), 혈색소증 단백질(hemochromatosis protein, HFE), 헤모주벨린(hemojuvelin, HJV) 및 트랜스페린 수용체 2(transferrin receptor 2, TFR2)와 같은 체내 저장 철분(systemic iron store)을 감지하는데 연관된 유전자 내에서의 돌연변이는 마우스 및 인간에게 철분 과다를 초래한다. 따라서, HFE 및 유전자 돌연변이와 관련된 질환, 만성 용혈 관련 질환(chronic hemolysis disease), 겸상 적혈구 질환(sickle cell disease), 적혈구막 장애(red cell membrane disorder)뿐만 아니라, 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나아제 결핍증(Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD 결핍증), 적혈구생성 포르피린증(erythropoietic porphyria) 및 프리드리히 운동실조(Friedrich's Ataxia)를 들 수 있다. 또한, 철분 과다의 하위그룹은 수혈성 철분 과다증(transfusional iron overload), 철분 중독증(iron intoxication), 폐 혈철증(pulmonary hemosiderosis), 골 감소증(osteopenia), 인슐린 저항증(insulin resistense), 아프리카 철분 과다증(African iron overload), 할러보르단 스파츠(Hallervordan Spatz) 질환, 과페리틴혈증(hyperferritinemia), 세룰로플라스민 결핍증(ceruloplasmin deficiency), 신생아 혈색소증(neonatal hemochromatosis) 및 지중해 빈혈, 알파 지중해 빈혈, 중간성 지중해 빈혈(thalassemia intermedia), 겸상 적혈구 질환 및 골수이형성 증후군을 포함하는 적혈구 장애를 포함한다.
- [0032] 상승된 철분 수준과 관련된 질환(disease) 및/또는 장애(disorder) 및/또는 병적 상태(diseased condition)는 운동실조(ataxia), 프리드리히 운동실조(Friedrich's ataxia), 노화 관련 황반변성(age-related macular degeneration), 노화 관련 백내장(age-related cataract), 노화 관련 망막 질환(age-related retinal disease) 및 퇴행성 신경질환(neurodegenerative disease)을 포함하는 철분 수준이 증가된 질환을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니며, 여기에서 이러한 퇴행성 신경질환은 알츠하이머 병(Alzheimer's disease), 파킨슨 병(Parkinson's disease), 판토테네이트 키나제-관련 신경변성(pantothenate kinase-associated neurodegeneration), 하지불안 증후군(restless leg syndrome) 및 헌팅톤 병(Huntington's disease)을 포함한다.
- [0033] 헵시딘은 침입 생물체에 반응하는 선천적 면역 시스템의 성분을 대표하는 숙주 방어 펩티드이다.
- [0034] 많은 박테리아가 숙주(소위 친철성(siderophilic) 생물체)로부터의 철 공급에 크게 의존하며, 국소 조직으로부터 철을 포획하는 메커니즘을 진화시켜왔음이 기재되어 있다. 페로포르틴-억제체에 의해 이러한 생물체가 이용 가능한 철분의 양을 제한하는 능력은 효과적인 보조적 요법을 나타낼 수 있다. 이러한 친철성 생물체 중 하나는 비브리오 패혈균(*Vibrio vulnificus*)으로, 이는 드물지만 해안 지역에서, 종종 진단되지 않은 철분 과다 대상체에 극심한 감염을 일으킨다. 치사량의 비브리오 패혈균을 접종한 동물에서의 연구는 감염이 시작되기 전후에 치료가 시작되는지의 여부와는 관계없이, 페로포르틴을 불활성화시키는 헵시딘 모방 펩티드를 사용한 치료에 대하여 거의 100%의 생존율을 나타내었다(Arezes et al 2015).
- [0035] 공지된 헵시딘 모방체로서 소위 미니헵시딘(minihepcidin)을 언급할 수 있으며, 이는 예를 들어, WO

2013/086143호에 기재되어 있다. 미니헵시딘은 페로포르틴과 헵시딘의 상호작용에 중요한 헵시딘 N-말단의 소형 합성 펩티드 유사체이다. 미니헵시딘은 헵시딘의 첫번째 9개의 아미노산(DTHFPICIF)이 시험관 내(*in vitro*) 활성(페로포르틴-GFP 분해로서 측정됨)에 충분한 것으로 밝혀졌음을 근거로 하여 개발되었다. 미니헵시딘은 개질된 헵시딘-9 아미노산 서열을 가져서 단백질 분해에 대한 개선된 저항성과 페로포르틴과의 향상된 생물물리학적 상호작용을 나타낸다. 미니헵시딘은 헵시딘 결핍증으로 인한 인간의 철분 과다 상태의 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다.

- [0036] WO 2015/069660호는 개질된 철분 결합/방출 트랜스페린을 투여하여 비-트랜스페린 결합 철(NTBI)을 감소시킴으로써 철분 과다 장애를 치료하기 위한 헵시딘 발현을 증가시키는 방법을 기술하고 있다.
- [0037] 헵시딘 작용제, 헵시딘 모방체 또는 페로포르틴 억제제 등으로서 작용하는 모든 기재된 화합물은 상대적으로 고분자량 화합물, 특히 주로 유전 공학에 의하여 수득 가능한 화합물이다. 생체분자 상호작용 및 생체분자에 근접한 다양한 추가의 접근법이 기재된 바 있다. 단점은 복합체 제조 및 이러한 생체분자 화합물의 높은 민감성이다. 특히, 페로포르틴 항체를 기반으로 한 방법은, 항체-억제된 페로포르틴은 생물체에 의하여 영구적으로 재생되므로 억제가 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분히 길지 않기 때문에 충분히 효율적이지 못하다.
- [0038] 철분 대사에 일조하며 억제 또는 촉진 효과를 가질 수 있는 저 분자량 화합물 또한 공지되어 있다.
- [0039] 예를 들어, WO 2008/151288호, WO 2008/118790호, WO 2008/115999호 및 WO 2008/109840호는 2가 금속 수송체-1(DMT1) 억제제로서 작용하는 화합물 및 지중해 빈혈 또는 혈색소증과 같은 철분 장애의 치료를 위한 이의 용도를 기술하고 있다.
- [0040] WO 2008/123093호는 22 β-메톡시올레안-12-엔-3β,24(4β)-디올을 포함하는 철분 과다 장애의 예방 또는 치료용 제제에 관한 것이다.
- [0041] EP 1074254호 및 EP 1072265호는 철분 과다를 치료하기 위한 카테킨-구조 및 플라보노이드-구조 식물 폴리페놀의 용도에 관한 것이다.
- [0042] WO 2011/029832호는 헵시딘 길항제로서 작용하는 티아졸 및 옥사졸 화합물에 관한 것이고, 따라서 철분 결핍 질환의 치료에 사용하기에 적합한 것으로 기재되어 있다. 여기에서, 헵시딘 길항 활성은 헵시딘에 의한 페로포르틴의 억제를 억제하는 것으로 기재되어 있으며, 이는 본원에 기재된 바와 같은 신규한 티아졸 및 옥사졸 화합물에 대해 본 발명의 발명자들에 의하여 밝혀진 것과는 반대의 효과이다.
- [0043] 본 발명의 일반식의 구조에 기초한 화학 화합물은 페로포르틴 억제제로서 또는 철분 과다와 같은 철분 수준의 증가와 관련된 철분 대사 장애의 예방 및 치료에 사용하기 위한 이의 활성과 관련하여 지금까지 개시된 바 없다.
- [0044] US 2004/0138268 A1호, US 2011/0224136 A1호, CN 103508957호, WO 2006/062224 A1호, WO 2015/051362 A1호, EP 1953145 A1호, WO 2009/154739 A2호, GB 937878 A호, WO 2011/023722 A1호, WO 2010/020556 A1호, WO 2005/011685 A1호, WO 00/56724 A1호, WO 2010/036632 A1호, WO 2005/014576 A1호, WO 2013/067578 A1호, WO 2005/116355 A1호 또는 문헌들[Zou Yiquan et al. "Discovery of pyrazole as C-terminus of selective BACE1 inhibitors"; Eur. J. of Medicinal Chemistry 68 (2013) 270-283, Tussing-Humphreys et al. "Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin" J. Academy of Nutrition and DieteticS(2012), Vol. 122, No. 3, 391-400, Riordan et al. "Bleomycin analogs. Synthesis and proton NMR spectral assignments of thiazole amides related to bleomycin A2 (1)"; J. Heterocyclic Chem. 18, 1213 (1981), Hideaki Sasaki "Synthesis of a novel bis(2,4'-bithiazole) derivative as a Co(II)-activated DNA cleaving agent"; Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1685-1687 (1994), and Ballell et al. "Fueling open-source drug discovery. 177 small-molecule leads against tuberculosis"; ChemMedChem 2013, 8, 313-321]은 상이한 의학적 용도와 작용 메커니즘을 위한 화합물을 기재하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0045] 본 발명의 목적은 철분 수준의 증가와 관련된 철분 대사 장애, 예컨대 특히 철분 과다의 예방 및 치료에 효과적인 인 치료를 위해 사용될 수 있는 신규한 치료학적으로 효과적인 화합물을 제공하는 것이다. 추가의 목적에서, 신

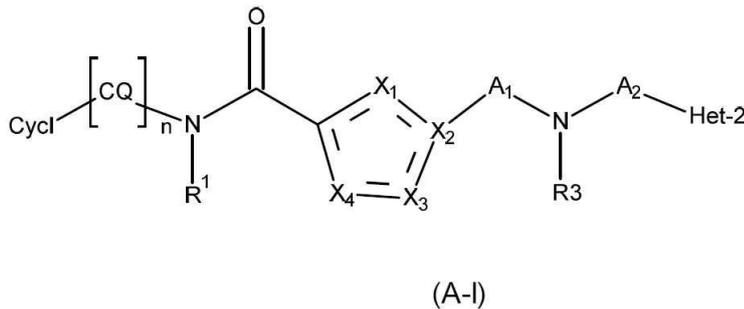
규한 화합물은 부작용을 거의 나타내지 않으며, 매우 낮은 독성과 우수한 생체이용률(bioavailability) 및 상용성(compatibility)을 가져야 한다. 더욱이, 이들 신규한 화합물은 공지된 철 킬레이트 화합물과는 대조적으로, 철분 과다가 이미 발생했을 때 신체로부터 과량의 철분을 제거하는 대신, 철분 수준이 증가되는 것을 방지하여 관련 장애의 발생을 방지하기에 적합하여야 한다. 추가의 목적에서 신규한 화합물은 정의된 구조(화학량론)를 가져야 하고, 간단한 합성 과정에 의하여 제조 가능하여야 하고, 항체와 같은 공지된 생체분자 화합물과 비교하여 더 적은 민감도 및 개선된 장기 효용성을 나타내어야 한다.

[0046] 이러한 목표는 페로포르틴 억제제로서 작용하여 이온 수송의 억제에 사용하기에 적합하고, 따라서 철분 수준의 증가와 관련된 철분 대사 장애, 예컨대 특히 철분 과다의 예방 및 치료뿐만 아니라, 헵시딘의 결핍으로 인한 질환, 철분 수준의 증가에 관련되거나 이로 인한 질환 또는 철분 과다 및 무효 조혈과 관련된 질환의 예방 및 치료에 효과적인 것으로 밝혀진, 특히 화학식 (A-I)과 같은, 본원에 정의된 바와 같은 식에 따른 신규한 화합물의 개발에 의하여 달성되었다.

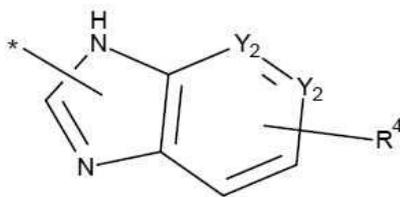
과제의 해결 수단

[0047] 본 발명자들은 놀랍게도 본원에 정의된 바와 같은 일반 구조식 (A-I)를 가지는 특정 화합물이 페로포르틴 억제제로서 작용하여 철분 수송을 효과적으로 억제하고, 따라서 약제로서 사용하기에, 특히 헵시딘 결핍으로 인한 질환, 철분 수준의 증가를 일으키는 무효 조혈 또는 철분 대사 장애와 관련된 질환, 예컨대 특히 지중해 빈혈 및 혈색소증과 같은 특별하게는 철분 과다 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기에 특히 적합함을 밝혀내었다. 매우 특별하게는, 새로운 화합물은 지중해 빈혈 및 혈색소증 치료에 적합한 것으로 밝혀졌다. 새로운 화합물은 또한 병리학적으로 낮은 헵시딘-수준으로 인한 질환의 치료 및 철 수송의 억제에 사용하기에 적합하다.

[0048] 따라서, 본 발명은 일반식 (A-I)의 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0049] .
 [0050] 여기에서,



[0051] Het-2는 화학식 *의 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기에 서

- [0052] *는 A²에 대한 결합 부위를 나타내고,
- [0053] R⁴는 1, 2 또는 3개의 선택적 치환기를 나타내고, 이는 독립적으로
- [0054] - 할로젠,
- [0055] - 시아노,
- [0056] - 선택적으로 치환된 알킬,
- [0057] - 선택적으로 치환된 알콕시, 및
- [0058] - 카복실 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;

- [0059] X^1 은 C, N, S 또는 O이고,
- [0060] X^2 는 C 또는 N이고,
- [0061] X^3 은 C, N, S 또는 O이고, 및
- [0062] X^4 는 C, N 또는 S이며,
- [0063] 단 1 내지 3개의 헤테로원자 X가 존재하고,
- [0064] 여기에서, X^1 , X^3 및 X^4 가 C 또는 N을 의미하는 경우, 바람직하게는 수소와 같은 추가의 치환기 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 가질 수 있고;
- [0065] R^1 은
- [0066] - 수소 및
- [0067] - 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0068] Cycl은
- [0069] - 치환된 아릴 및
- [0070] - 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0071] Q는
- [0072] - 수소 또는
- [0073] - Cycl과 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있는, C₁-C₄-알킬이고;
- [0074] n은 0, 또는 1 내지 8의 정수이고, 바람직하게는 n은 0 또는 1 내지 4의 정수, 바람직하게는 n은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0075] A^1 은
- [0076] - 선택적으로 치환된 알칸디일이고;
- [0077] A^2 는
- [0078] - 선택적으로 치환된 알칸디일 또는
- [0079] - 직접 결합이고;
- [0080] R^3 은
- [0081] - 수소 또는
- [0082] - 선택적으로 치환된 알킬; 또는
- [0083] A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리를 형성하고; 또는
- [0084] R^3 과 A^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 고리를 형성하고; 및
- [0085] Y^2 는 C 또는 N이며, 여기에서
- [0086] - Y^2 는 둘 다 C일 수 있고; 또는
- [0087] - 하나의 Y^2 는 N일 수 있고, 다른 하나의 Y^2 는 C일 수 있다.
- [0088] 여기에서 및 본 발명 전반에 걸쳐, 상기 언급된 치환기 그룹은 다음과 같이 정의된다:

[0089] 선택적으로 치환된 알킬은 바람직하게는 1 내지 8개, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개, 특히 바람직하게는 1 내지 4개, 보다 더욱 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬을 포함한다.

[0090] 선택적으로 치환된 알킬은 바람직하게는 3 내지 8개, 더욱 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 사이클로알킬을 추가로 포함한다.

[0091] 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 잔기의 예는 메틸 그룹, 에틸 그룹, n-프로필 그룹, i-프로필 그룹, n-부틸 그룹, i-부틸 그룹, sec-부틸 그룹, t-부틸 그룹, n-펜틸 그룹, i-펜틸 그룹, sec-펜틸 그룹, t-펜틸 그룹, 2-메틸부틸 그룹, n-헥실 그룹, 1-메틸펜틸 그룹, 2-메틸펜틸 그룹, 3-메틸펜틸 그룹, 4-메틸펜틸 그룹, 1-에틸부틸 그룹, 2-에틸부틸 그룹, 3-에틸부틸 그룹, 1,1-디메틸부틸 그룹, 2,2-디메틸부틸 그룹, 3,3-디메틸부틸 그룹, 1-에틸-1-메틸프로필 그룹, n-헵틸 그룹, 1-메틸헥실 그룹, 2-메틸헥실 그룹, 3-메틸헥실 그룹, 4-메틸헥실 그룹, 5-메틸헥실 그룹, 1-에틸헵틸 그룹, 2-에틸헵틸 그룹, 3-에틸헵틸 그룹, 4-에틸헵틸 그룹, 1,1-디메틸헵틸 그룹, 2,2-디메틸헵틸 그룹, 3,3-디메틸헵틸 그룹, 4,4-디메틸헵틸 그룹, 1-프로필부틸 그룹, n-옥틸 그룹, 1-메틸헵틸 그룹, 2-메틸헵틸 그룹, 3-메틸헵틸 그룹, 4-메틸헵틸 그룹, 5-메틸헵틸 그룹, 6-메틸헵틸 그룹, 1-에틸헥실 그룹, 2-에틸헥실 그룹, 3-에틸헥실 그룹, 4-에틸헥실 그룹, 5-에틸헥실 그룹, 1,1-디메틸헥실 그룹, 2,2-디메틸헥실 그룹, 3,3-디메틸헥실 그룹, 4,4-디메틸헥실 그룹, 5,5-디메틸헥실 그룹, 1-프로필헵틸 그룹, 2-프로필헵틸 그룹 등을 포함한다. 1 내지 6개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 것, 예컨대 특히 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸이 바람직하다. C₁-C₃ 알킬, 특히 메틸, 에틸 및 i-프로필이 더욱 바람직하다. C₁ 및 C₂ 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸이 가장 바람직하다.

[0092] 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 사이클로알킬 잔기는 바람직하게는 사이클로프로필 그룹, 사이클로부틸 그룹, 사이클로펜틸 그룹, 사이클로헥실 그룹, 사이클로헵틸 그룹 및 사이클로옥틸 그룹을 포함한다. 사이클로프로필 그룹, 사이클로부틸 그룹, 사이클로펜틸 그룹 및 사이클로헥실 그룹이 바람직하다. 사이클로펜틸 그룹 및 사이클로헥실 그룹이 특히 바람직하다.

[0093] 상기 정의된 선택적으로 치환된 알킬의 치환기는 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 하이드록시, 옥소 그룹(=O), 카복시, 아래에 정의된 바와 같은 할로겐, 시아노, 아래에 정의된 바와 같은 알콕시, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아실, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아실옥시, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 아릴 또는 아래에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴설폰일(R-SO₂-)뿐만 아

니라, 예를 들어 메틸렌-치환된 에틸 그룹(CH₃-(C=CH₂)- 또는  (여기에서, *는 결합 부위를 나타냄)을 형성하는 메틸렌-그룹과 같은 알킬렌 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택된, 바람직하게는 1 내지 3개의 동일하거나 상이한 치환기, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 포함한다. 바람직하게는, 1 내지 3개의 알킬의 치환기는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 하이드록시, 옥소(=O), 카복시, 선택적으로 치환된 아실옥시, 할로겐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴설폰일 (R-SO₂-) 및 특히 메틸렌-그룹과 같은 알킬렌 그룹으로부터 선택된다. 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 및 특히 메틸렌 그룹과 같은 알킬렌 그룹으로부터 선택된, 알킬의 1 내지 3개의 치환기가 더욱 바람직하다. 알킬의 1개의 치환기가 더욱 바람직하다. 아래에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 알킬의 1개의 치환기가 가장 바람직하다.

[0094] 본 발명의 의미 내에서, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소 또는 염소를 포함하고, 불소가 가장 바람직하다.

[0095] 할로겐에 의하여 치환되고 1 내지 8개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬 잔기의 예는, 플루오로메틸 그룹, 디플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 클로로메틸 그룹, 디클로로메틸 그룹, 트리클로로메틸 그룹, 브로모메틸 그룹, 디브로모메틸 그룹, 트리브로모메틸 그룹, 1-플루오로에틸 그룹, 1-클로로에틸 그룹, 1-브로모에틸 그룹, 2-플루오로에틸 그룹, 2-클로로에틸 그룹, 2-브로모에틸 그룹, 1,2-디플루오로에틸 그룹과 같은 디플루오로에틸 그룹, 1,2-디클로로에틸 그룹, 1,2-디브로모에틸 그룹, 2,2-디플루오로에틸 그룹, 2,2-디클로로에틸 그룹, 2,2-디브로모에틸 그룹, 2,2,2-트리플루오로에틸 그룹, 헵타플루오로에틸 그룹, 1-플루오로프로필 그룹, 1-클로로프로필 그룹, 1-브로모프로필 그룹, 2-플루오로프로필 그룹, 2-클로로프로필 그룹, 2-브로모

프로필 그룹, 3-플루오로프로필 그룹, 3-클로로프로필 그룹, 3-브로모프로필 그룹, 1,2-디플루오로프로필 그룹, 1,2-디클로로프로필 그룹, 1,2-디브로모프로필 그룹, 2,3-디플루오로프로필 그룹, 2,3-디클로로프로필 그룹, 2,3-디브로모프로필 그룹, 3,3,3-트리플루오로프로필 그룹, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 그룹, 2-플루오로부틸 그룹, 2-클로로부틸 그룹, 2-브로모부틸 그룹, 4-플루오로부틸 그룹, 4-클로로부틸 그룹, 4-브로모부틸 그룹, 4,4,4-트리플루오로부틸 그룹, 2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸 그룹, 퍼플루오로부틸 그룹, 2-플루오로펜틸 그룹, 2-클로로펜틸 그룹, 2-브로모펜틸 그룹, 5-플루오로펜틸 그룹, 5-클로로펜틸 그룹, 5-브로모펜틸 그룹, 퍼플루오로펜틸 그룹, 2-플루오로헥실 그룹, 2-클로로헥실 그룹, 2-브로모헥실 그룹, 6-플루오로헥실 그룹, 6-클로로헥실 그룹, 6-브로모헥실 그룹, 퍼플루오로헥실 그룹, 2-플루오로헵틸 그룹, 2-클로로헵틸 그룹, 2-브로모헵틸 그룹, 7-플루오로헵틸 그룹, 7-클로로헵틸 그룹, 7-브로모헵틸 그룹, 퍼플루오로헵틸 그룹 등을 포함한다. 플루오로알킬, 디플루오로알킬 및 트리플루오로알킬이 특히 언급되고, 트리플루오로메틸 및 모노- 및 디-플루오로에틸이 바람직하다. 트리플루오로메틸 및 2,2-디플루오로에틸이 특히 바람직하다.

[0096] 할로겐에 의하여 치환되고 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 사이클로알킬 잔기의 예는, 2-플루오로사이클로펜틸 그룹, 2-클로로사이클로펜틸 그룹, 2-브로모사이클로펜틸 그룹, 3-플루오로사이클로펜틸 그룹, 3-클로로사이클로펜틸 그룹, 3-브로모사이클로펜틸 그룹, 2-플루오로사이클로헥실 그룹, 2-클로로사이클로헥실 그룹, 2-브로모사이클로헥실 그룹, 3-플루오로사이클로헥실 그룹, 3-클로로사이클로헥실 그룹, 3-브로모사이클로헥실 그룹, 4-플루오로사이클로헥실 그룹, 4-클로로사이클로헥실 그룹, 4-브로모사이클로헥실 그룹, 디-플루오로사이클로펜틸 그룹, 디-클로로사이클로펜틸 그룹, 디-브로모사이클로펜틸 그룹, 디-플루오로사이클로헥실 그룹, 디-클로로사이클로헥실 그룹, 디-브로모사이클로헥실 그룹, 트리-플루오로사이클로헥실 그룹, 트리-클로로사이클로헥실 그룹, 트리-브로모사이클로헥실 그룹 등을 포함한다.

[0097] 하이드록시-치환된 알킬 잔기의 예는 예를 들어, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필 등과 같은 1 내지 3개의 하이드록실 잔기를 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다. 하이드록시메틸이 바람직하다.

[0098] 옥소-치환된 알킬 잔기의 예는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함하며, 여기에서 적어도 하나의 탄소 원자는 알킬 사슬 또는 알카노일-그룹[알킬-(C=O)-], 예컨대 C₁ 내지 C₆ 알카노일, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일 등에서 카보닐 그룹[-(C=O)-]을 형성하는 옥소 그룹에 의해 치환된다. 카보닐 그룹[-(C=O)-] 또는 아세틸 그룹 유사[-(C=O)-CH₃] 또는 [-(C=O)-CH₂-]의 형태로 알킬 잔기의 옥소-치환이 바람직하다.

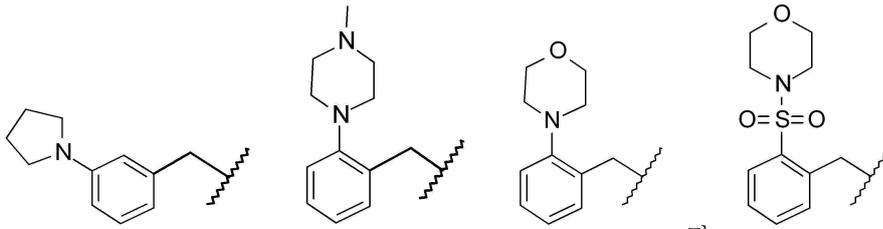
[0099] 알콕시-치환된 알킬 잔기의 예는 예를 들어, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 2-메톡시에틸렌 등과 같은, 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개의 알콕시 잔기를 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다.

[0100] 아실-치환된 알킬 잔기의 예는 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개의 아실 잔기를 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다.

[0101] 아실옥시-치환된 알킬 잔기의 예는 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 아실옥시 잔기[-O-(C=O)-]를 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다.

[0102] 사이클로알킬-치환된 알킬 그룹의 예는 예를 들어, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 2-사이클로프로필에틸, 2-사이클로부틸에틸, 2-사이클로펜틸에틸, 2-사이클로헥실에틸, 2- 또는 3-사이클로프로필프로필, 2- 또는 3-사이클로부틸프로필, 2- 또는 3-사이클로펜틸프로필, 2- 또는 3-사이클로헥실프로필 등과 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 (선택적으로 치환된) 사이클로알킬 그룹을 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다. 사이클로프로필메틸 및 사이클로헥실메틸이 바람직하다.

[0103] 아릴-치환된 알킬 그룹의 예는 예를 들어, 페닐메틸, 1- 또는 2-페닐에틸, 2- 또는 3-페닐프로필 등과 같은 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1개 (선택적으로 치환된) 아릴 그룹을 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함하고, 페닐메틸, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸 및 2-페닐프로필이 바람직하다. 또한, 특히 식



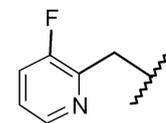
및 에 따른 치환된 아릴로 치환되

며, 이는 R¹ 및/또는 R²에 대하여 특히 바람직한 알킬 그룹을 형성하는, 아래에 정의된 바와 같은 치환된 아릴, 특히 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기로 치환된 페닐에 의해 치환되고, 바람직하게는 할로젠, 예컨대 F 및 Cl, 시아노; 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 에틸; 할로젠-치환된 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸; 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시; 할로젠-치환된 알콕시, 예컨대 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시; 선택적으로 치환된 아미노 그룹, 예컨대 아미노(NH₂-); 또는 모노- 또는 디-알킬아미노, 예컨대 바람직하게는 디메틸아미노; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 그룹, 예컨대 피롤리딘; 알킬-치환된 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴-설포닐 그룹, 예컨대 N-모르폴리닐-설포닐로 부터 선택되는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹이 특히 바람직하다.

[0104] 헤테로사이클릴-치환된 알킬 그룹의 예는 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있는, 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1개 (선택적으로 치환된) 헤테로사이클릴 그룹을 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 알킬의 치환기로서의 헤테로사이클릴 그룹은 예를 들어, 모르폴리닐 그룹, 피페라지닐 그룹, 피페리딘 그룹 등이다. 상기 정의된 바와 같이, 헤테로사이클릴 그룹은 치환될 수 있고, 바람직한 치환기는 선택적으로 치환된 알킬 그룹, 바람직하게는 메틸 또는 에틸 그룹 또는 트리플루오로메틸 그룹이다. 피페리딘 그룹 및 메틸-치환된 모르폴리닐 그룹이 특히 바람직하다.

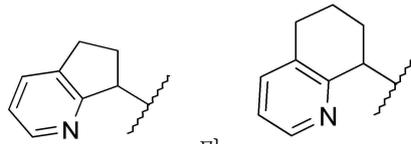
[0105] 헤테로아릴-치환된 알킬 그룹의 예는 예를 들어, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티오펜, 또는 옥사졸릴 그룹을 함유하는 상기 언급한 알킬 잔기, 예를 들면, 피리딘-2-일-메틸, 피리딘-3-일-메틸, 피리딘-4-일-메틸, 2-피리딘-2-일-에틸, 2-피리딘-1-일-에틸, 2-피리딘-3-일-에틸, 피리다진-3-일-메틸, 피리미딘-2-일-메틸, 피리미딘-4-일-메틸, 피라진-2-일-메틸, 피라졸-3-일-메틸, 피라졸-4-일-메틸, 피라졸-5-일-메틸, 이미다졸-2-일-메틸, 이미다졸-5-일-메틸, 벤즈이미다졸-2-일-메틸, 티오펜-2-일-메틸, 티오펜-3-일-메틸, 1,3-옥사졸-2-일-메틸과 같은, 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 (선택적으로 치환된) 헤테로아릴 그룹을 함유하는 상기 언급된 알킬 잔기를 포함한다.

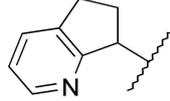
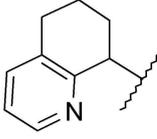
[0106] 선택적으로 치환된 피리다지닐로 치환된 알킬 그룹, 예컨대 특히 피리다진-3-일-메틸 및 피리다진-3-일-에틸, 선택적으로 치환된 피리디닐, 예컨대 특히 선택적으로 치환된 피리딘-2-일-메틸, 피리딘-3-일-메틸, 피리딘-4-일-메틸, 2-피리딘-2-일-에틸, 2-피리딘-1-일-에틸, 2-피리딘-3-일-에틸, 매우 특별하게는 선택적으로 치환된 피리딘-2-일-메틸 및 2-피리딘-2-일-에틸, 선택적으로 치환된 피라졸-3-일-메틸, 피라졸-4-일-메틸, 피라졸-5-일-메틸, 피라졸-3-일-에틸, 피라졸-4-일-에틸, 피라졸-5-일-에틸이 바람직하다. 1, 2 또는 3개의 치환기가 불소와 같은 할로젠, 메틸과 같은 C₁-C₃-알킬 및 트리플루오로메틸로부터 선택된, 치환된 피리디닐-메틸 또는 치환된 피리디닐-에틸과 같은 치환된 피리디닐-알킬이 특히 바람직하다. 불소 치환된 피리디닐-알킬, 예컨대 불소



치환된 피리디닐-메틸 또는 불소 치환된 피리디닐-에틸이 특히 바람직하다. 식 에 따른 불소 치환된 피리디닐-메틸이 가장 바람직하다.

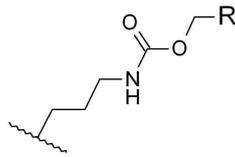
[0107] 헤테로아릴-치환된 알킬 그룹의 예는 특히 상기 정의된 바와 같이 헤테로아릴-치환기와 융합된 고리를 형성하여 헤테로아릴-치환기에 결합된, 상기 정의된 바와 같은 사이클로-알킬 잔기를 추가로 포함하고, 바람직하게는 융합된 사이클로-알킬- 잔기는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 추가로, 바람직하게는 융합된 헤테로아릴-치

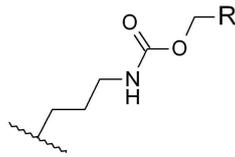


환기는 피리디닐이고, 예를 들어 식  및  에 따른 사이클로펜타-피리디닐 및 사이클로헥사-피리디닐과 같은 융합된 고리를 형성하며, 이는 R² 또는 Cyc1-[CQ]_n 그룹(여기에서, Q는 Cyc1과 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하는 C₁-C₄-알킬임)에 대하여 특히 바람직하다.

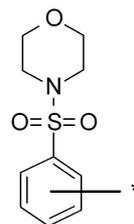
[0108] 각각의 경우, 본원에 정의된 바와 같은 알킬-잔기의 헤테로사이클릴-치환기는 바람직하게는 할로젠, 예컨대 바람직하게는 F 및 Cl, 시아노; 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 에틸; 할로젠-치환된 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸; 및 하이드록시-치환된 알킬, 예컨대 하이드록시메틸; 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 바람직하게는 메톡시 및 에톡시; 옥소 그룹 (=O); 아래에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 그룹, 예컨대 N-모르폴리닐 그룹; 아미노카보닐 그룹; 선택적으로 치환된 아미노 그룹, 예컨대 바람직하게는 아미노 (NH₂-); 또는 모노- 또는 디-알킬아미노, 예컨대 바람직하게는 디메틸아미노로부터 선택된, 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기로 치환될 수 있다.

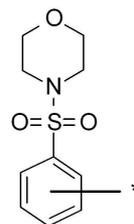
[0109] 아미노-치환된 알킬 잔기의 예는 예를 들어, 아미노알킬(NH₂-알킬) 또는 모노- 또는 디알킬아미노-알킬, 예컨대 아미노메틸, 2-아미노에틸, 2- 또는 3-아미노프로필, 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸, 메틸아미노프로필, 2-에틸아미노메틸, 3-에틸아미노메틸, 2-에틸아미노에틸, 3-에틸아미노에틸 등과 같은 아래에 정의된 바와 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 (선택적으로 치환된)아미노 그룹 또는 알킬 그룹을 함유하는 상기 언급한 알킬



잔기를 포함하며, 이는 식  에 따른 그룹과 같은 선택적으로 치환된 알킬옥시카르보닐아미노 그룹으로 치환될 수 있고, 여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬의 치환기를 정의하며, 바람직하게는 페닐 그룹이고, 이러한 그룹은 R³에 대하여 특히 바람직하다.

[0110] 명세서 전반에 걸쳐서, 선택적으로 치환된 아릴은 바람직하게는 예를 들어: 바람직하게는 하이드록시, 상기 정의된 바와 같은 할로젠, 시아노, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아미노, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아실 및 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알콕시, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴옥시, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴옥시, 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴일로부터 선택된 1 내지 3개의 동일하거나 상이한 치환기(예를 들어, R⁶으로 나타냄)에 의하여 선택적으로 치환될 수 있는, 페닐, 나프틸, 페난트레닐 및 안트라세닐을 포함하는, 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있는 6 내지 14개의 탄소 원자(가능한 치환기의 탄소 원자를 제외)를 함유하는 방향족 탄화수소 잔기를 포함한다. 선택적으로 치환된 페닐, 예컨대 비치환된 페닐 및 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환된 페닐이 바람직하다. 1 내지 3개의 페닐 치환기(예를 들어, R⁶으로 나타냄)는 특히 아래에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴, 상기 정의된 바와 같은 할로젠, 예컨대 특히 F, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아미노, 예컨대 특히 (-NH₂) 또는 모노- 또는 디알킬아미노(디메틸아미노가 바람직함), 시아노, 아래에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 특히



디-플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시, 및 특히 그룹  (*는 치환된 페닐 치환기의 결합 부위를 나타냄)을 형성할 수 있는 선택적으로 치환된 설포닐 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 할로젠-치환된

페닐, 알콕시-치환된 페닐 및 하이드록실-치환된 페닐이 가장 바람직하다. 앞서 언급한 페닐의 치환기는 본원에 정의된 바와 같은 식에서 "Cycl" 그룹에 대하여 특히 바람직하며, 치환된 아릴 그룹의 의미는 치환된 페닐이다.

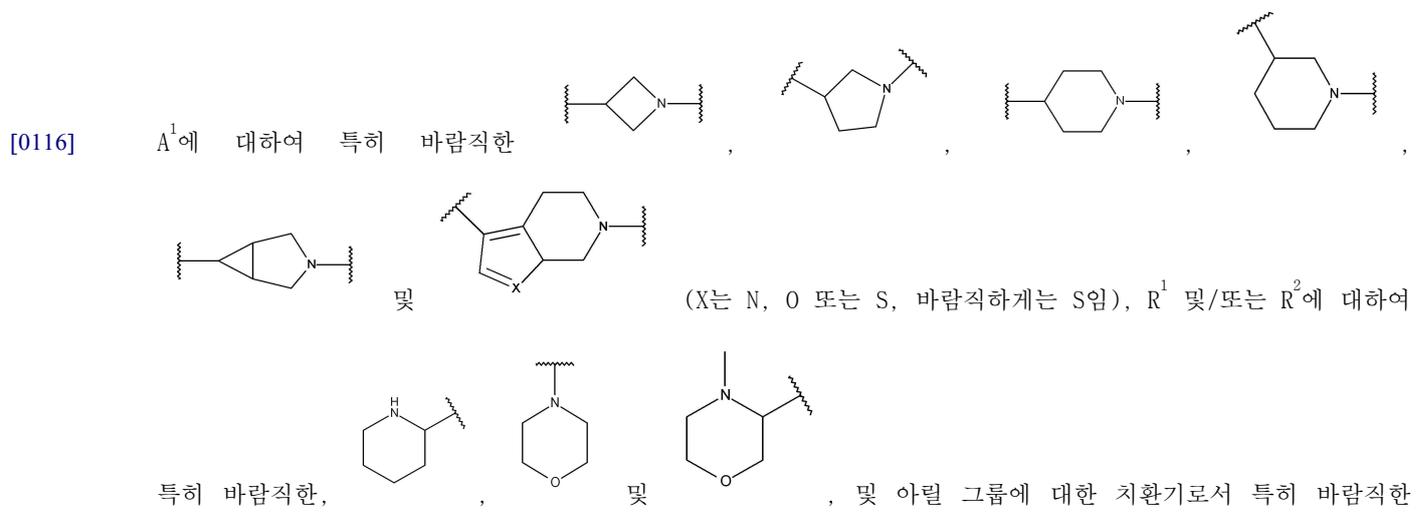
[0111] 알킬-치환된 아릴 그룹의 예는 바람직하게는 상기 기재한 바와 같은 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 알킬로 치환된, 상기 기재한 바와 같은 아릴을 포함한다. 톨루오일이 바람직한 알킬아릴이다.

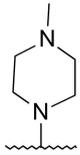
[0112] 하이드록시-치환된 아릴 그룹의 예는 바람직하게는 예를 들어, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2,4-디-하이드록시페닐, 2,5-디-하이드록시페닐, 2,6-디-하이드록시페닐, 3,5-디-하이드록시페닐, 3,6-디-하이드록시페닐, 2,4,6-트리-하이드록시페닐 등과 같은 1 내지 3개의 하이드록실 잔기로 치환된, 상기 기재한 바와 같은 아릴을 포함한다.

[0113] 할로겐-치환된 아릴 그룹의 예는 바람직하게는 예를 들어, 2-클로로- 또는 플루오로페닐, 3-클로로- 또는 플루오로페닐, 4-클로로- 또는 플루오로페닐, 2,4-디-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐, 2,5-디-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐, 2,6-디-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐, 3,5-디-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐, 3,6-디-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐, 2,4,6-트리-(클로로- 및/또는 플루오로)페닐 등과 같은 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된, 상기 기재한 바와 같은 아릴을 포함한다.

[0114] 알콕시-치환된 아릴 그룹의 예는 바람직하게는 아래에 기재된 바와 같은 1 내지 3개의 알콕시 잔기, 예컨대 바람직하게는 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2,4-디-메톡시페닐 등 뿐만 아니라 디-플루오로메톡시페닐 및 트리플루오로메톡시페닐로 치환된, 상기 기재한 바와 같은 아릴을 포함한다.

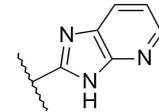
[0115] 발명의 전반에 걸쳐서, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화된 모노- 또는 비사이클릭 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 잔기를 포함하고, 이는 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기에서 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭에 대한 가능한 치환기의 정의가 언급될 수 있다. 4-, 5- 및 6원의 포화 또는 불포화된, 모노사이클릭 또는 비사이클릭의 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 잔기가 바람직하고, 그 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐 등, 예컨대 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로-티오펜-2-일, 테트라하이드로-티오펜-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 모르폴린-1-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일 등을 포함하고, 이는 방향족 고리와 선택적으로 축합될 수 있다. 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 및 모르폴리닐 잔기가 특히 바람직하다. 다음 헤테로사이클릭 잔기가 특히 바람직하며, 이는 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다:

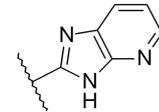


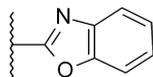


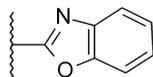
[0117] 헤테로사이클릭 잔기의 바람직한 치환기는 알킬 그룹, 예컨대 바람직하게는 메틸 및 에틸, 하이드록실 그룹 및 옥소 그룹(=O)을 포함한다.

[0118] 명세서 전반에 걸쳐, 선택적으로 치환된 헤테로아틸은 바람직하게는 고리에서 S, O, N 시리즈로부터의 1 내지 3 개의 동일하거나 상이한 헤테로 원자를 추가로 함유하여, 바람직하게는 모노사이클릭일 수 있으나 비사이클릭일 수도 있는 5원 내지 12원 헤테로방향족 잔기를 형성하는, 4 내지 9개의 탄소 원자를 함유하는 헤테로방향족 탄화수소 잔기를 포함한다. 바람직한 방향족 헤테로사이클릭 잔기는 피리딘(피리디닐), 피리딘-N-옥사이드, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐(티오페닐), 푸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 벤조[b]티에닐, 벤조[b]푸릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐을 포함한다. 5원 헤테로아틸 그룹, 예를 들어 티아졸릴, 예컨대 티아졸-2-일, 2-티아졸-2-일, 2-티아졸-4-일, 티에닐(티오페닐), 예컨대 티엔-3-일, 피라졸릴, 예컨대 1-피라졸-4-일, 3-피라졸-5-일, 이미다졸릴, 예컨대 이미다졸-2-일, 2-이미다졸-4-일, 1-이미다졸-4-일, 트리아졸릴, 예컨대 1-트리아졸-3-일, 1-트리아졸-4-일, 예컨대 1,2,4-트리아졸-3-일 또는 1,2,3-트리아졸-4-일, 옥사졸릴, 예컨대 2-옥사졸-4-일, 2-옥사졸-5-일, 옥사디아졸릴, 예컨대 1,2,4-옥사디아졸-3-일의 군으로부터, 그리고 6원 헤테로아틸 그룹, 예를 들어 피리딘 (피리디닐), 예컨대 피리드-1-일, 피리드-2-일, 피리드-3-일, 피리드-4-일, 2-피리드-4-일, 2-피리드-6-일, 3-피리드-5-일, 피리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-피리딘-4-일, 2-피리딘-6-일, 3-피리딘-5-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일의 군으로부터, 그리고 비사이클릭 헤테로방향족 잔기, 특히 벤즈이미다졸릴, 예컨대 벤즈이미다졸-2-일, 벤즈이미다졸-4-일,



벤즈이미다졸-5-일의 군으로부터의 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릭뿐만 아니라, 식  에 따른



벤즈이미다졸-피리디닐; 또는 식  에 따른 벤즈옥사졸-2-일, 또는 위에 정의한 바와 같은 헤테로 사이클릭 잔기와 융합된 고리를 형성하는 벤즈이미다졸이 바람직하다.

[0119] 앞서 언급한 헤테로아틸 그룹은 특히, 할로젠, 예컨대 바람직하게는 F 및 Cl, 시아노, 위에 정의한 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 할로젠-치환된 알킬, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 하이드록시-치환된 알킬, 예컨대 하이드록시메틸, 아미노카보닐-치환된 알킬, 예컨대 아미노카보닐메틸, 카복실-치환된 알킬, 예컨대 카복실메틸, 알케닐 그룹, 예컨대 프로페닐, 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 바람직하게는 메톡시 및 에톡시, 하이드록실 그룹(-OH), 옥소 그룹(=O), 카복실 그룹[-(C=O)-OH], 위에 정의한 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹, 예컨대 N-모르폴리닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, 예컨대 NH₂-(C=O)-, 선택적으로 치환된 아미노 그룹, 예컨대 바람직하게는 아미노 (NH₂-) 또는 모노- 또는 디-알킬아미노, 예컨대 바람직하게는 디메틸아미노인, 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 가질 수 있다.

[0120] 특히, 알킬-치환된 헤테로아틸 그룹의 예는 바람직하게는 상기 기재한 바와 같은 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형의 선택적으로 치환된 알킬로 치환되는, 예컨대 특히 메틸이미다졸, 예컨대 특히 N-메틸이미다졸릴, 메틸벤즈이미다졸릴, 예컨대 특히 N-메틸벤즈이미다졸릴, 5-메틸벤즈이미다졸릴, 4-트리플루오로메틸벤즈이미다졸릴, 5-트리플루오로메틸벤즈이미다졸릴, N-아미노카보닐 메틸벤즈이미다졸릴, N-카복실메틸아미노카보닐, N-메틸피라졸릴, 1(N),5-디메틸피라졸릴, 메틸피리디닐, 예컨대 2-메틸피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 3-메틸피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-3-일, 3-메틸피리딘-4-일, 4-메틸피리딘-2-일, 5-메틸피리딘-2-일, 6-메틸피리딘-2-일 등, 디메틸피리디닐, 예컨대 3,5-디메틸피리딘-2-일, 4,6-디메틸피리딘-3-일, 트리플루오로메틸피리디닐, 특히 3- 또는 4- 트리플루오로메틸피리딘-2-일, 6-트리플루오로 메틸피리딘-3-일, 3-하이드록시메틸피리딘-2-일, 5-메틸피리미딘-2-일 등과 같은 상기 기재한 바와 같은 헤테로

아틸을 포함한다.

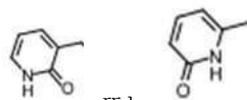
[0121] 할로겐-치환된 헤테로아틸 그룹의 예는 바람직하게는, 특히 플루오로피리디닐, 예컨대 3-플루오로-피리딘-2-일, 4-플루오로-피리딘-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 3-클로로-피리딘-2-일, 4-클로로-피리딘-2-일, 5-클로로-피리딘-2-일, 6-클로로-피리딘-2-일, 2-플루오로-피리딘-3-일, 4-플루오로-피리딘-3-일, 5-플루오로-피리딘-3-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-3-일, 4-클로로-피리딘-3-일, 5-클로로-피리딘-3-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-피리딘-4-일, 3-플루오로-피리딘-4-일, 5-플루오로-피리딘-4-일, 6-플루오로-피리딘-4-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-4-일, 5-클로로-피리딘-4-일, 6-클로로-피리딘-4-일 등, 디-플루오로피리디닐, 예컨대 3,5-디-플루오로피리딘-2-일, 플루오로-클로로-피리디닐, 예컨대 3-클로로-5-플루오로-피리딘-2-일 등을 포함하는, 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 할로겐 원자, 예컨대 바람직하게는 F 및/또는 Cl로 치환된 상기 기재한 바와 같은 헤테로아틸을 포함한다.

[0122] 할로겐- 및 알킬-치환된 헤테로아틸 그룹의 예는 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 예컨대 바람직하게는 F 및/또는 Cl, 및 상기 기재한 바와 같은 1 내지 3개의 선형 또는 분지형의 선택적으로 치환된 알킬-잔기, 예컨대 특히 3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일, 3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일로 치환된 상기 기재한 바와 같은 헤테로아틸을 포함한다.

[0123] 치환된 헤테로아틸 그룹의 추가의 바람직한 예는 메톡시피리디닐, 예컨대 3-, 4-, 5- 또는 6-메톡시피리딘-2-일, 2-, 4-, 5- 또는 6-메톡시피리딘-3-일, 2-, 3-, 5- 또는 6-메톡시피리딘-4-일 등, 하이드록시피리디닐, 예컨대 3-, 4-, 5- 또는 6-하이드록시피리딘-2-일, 2-, 4-, 5- 또는 6-하이드록시피리딘-3-일, 2-, 3-, 5- 또는 6-하이드록시피리딘-4-일 등, 옥소-피리디닐, 예컨대 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일, 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일 등, 아미노피리디닐, 예컨대 6-디메틸아미노피리딘-3-일, 아미노카보닐피리디닐, 예컨대 6-아미노카보닐피리딘-3-일, 시아노피리디닐, 예컨대 3-, 4-, 5- 또는 6-시아노피리딘-2-일, 2-, 4-, 5- 또는 6-시아노피리딘-3-일, 2-, 3-, 5- 또는 6-시아노피리딘-4-일 등뿐만 아니라, 2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일 또한 포함한다.

[0124] 본원에 정의된 바와 같은 식 중 어느 하나에 따른 비사이클릭 헤테로아틸 그룹 Het-2의 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기로서의 R⁴의 의미에 대하여, 상기 헤테로아틸-치환기는 바람직하게는 할로겐, 예컨대 바람직하게는 F 및 Cl, 시아노, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 할로겐-치환된 알킬, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 아미노카보닐-치환된 알킬, 예컨대 아미노카보닐메틸, 카복실-치환된 알킬, 예컨대 카복실메틸, 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 바람직하게는 메톡시 및 에톡시 및 카복실 그룹 [-(C=O)-OH]로부터 선택된다. R⁴가 F, Cl, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 메틸 및 트리플루오로메틸, 아미노카보닐-치환된 알킬, 예컨대 아미노카보닐메틸, 카복실-치환된 알킬, 예컨대 카복실메틸, 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 메톡시 및 카복실 그룹 [-(C=O)-OH]으로부터 선택된, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 나타내는 것이 가장 바람직하다.

[0125] 본원에 정의된 바와 같은 식 중의 어느 하나에 따른 헤테로아틸 그룹 Cycl의 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기로서 R⁵의 의미에 대하여, 상기 헤테로아틸-치환기는 바람직하게는 할로겐, 예컨대 바람직하게는 F 및 Cl, 시아노, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 할로겐-치환된 알킬, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 하이드록시-치환된 알킬, 예컨대 하이드록시메틸, 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대 바람직하게는 메톡시 및 에톡시, 옥소 그룹 (=O), 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹, 예컨대 N-모르폴리닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, 예컨대 NH₂-(C=O)-, 선택적으로 치환된 아미노 그룹, 예컨대 바람직하게는 아미노 (NH₂-) 또는 모노- 또는 디-알킬아미노 예컨대 바람직하게는 디메틸아미노로부터 선택된다. R⁵는 F, Cl, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 메틸, 트리플루오로메틸, 및 하이드록시메틸, 선택적으로 치환된 알콕시, 예컨대



대 메톡시, 예를 들어, 식 C1=CC(=O)N=C1 또는 C1=CC(=O)NC=C1 의 옥소-치환된 헤테로아틸을 형성하는 옥소 그룹 (=O), 헤테로사이클릭 그룹, 예컨대 N-모르폴리닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, 예컨대 NH₂-(C=O)-, 선택적으로 치환된 아미노 그룹, 예컨대 디-알킬아미노, 예컨대 디메틸아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 나

타내는 것이 가장 바람직하다.

[0126] 여기에서 그리고 이후에 선택적으로 치환된 아실은 포르밀(-CH(=O)), 선택적으로 치환된 지방족 아실(알카노일 = 알킬-CO(여기에서, 여기에서 알킬 그룹에 대해 선택적으로 치환된 알킬의 앞서 말한 정의를 언급할 수 있음), 선택적으로 치환된 방향족 아실 (아로일 = 아릴-CO-, 여기에서 아릴 그룹에 대해 선택적으로 치환된 아릴의 앞서 말한 정의를 언급할 수 있음), 선택적으로 치환된 헤테로방향족 아실(헤테로아로일 = 헤테로아릴-CO-, 여기에서 헤테로아릴 그룹에 대해 선택적으로 치환된 헤테로아릴의 앞서 말한 정의를 언급할 수 있음), 또는 헤테로사이클릭 아실(헤테로사이클로일 = 헤테로사이클릴-CO-, 여기에서 헤테로사이클릴 그룹에 대해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴의 앞서 말한 정의를 언급할 수 있음)을 포함한다. 지방족 아실 = 알카노일 = 알킬-CO-이 바람직하다.

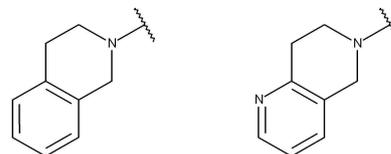
[0127] 본 발명에 따른 선택적으로 치환된 아미노는 아미노(-NH₂), 선택적으로 치환된 모노- 또는 디알킬아미노(알킬-NH-, (알킬)₂N-)를 포함하고, 여기에서 "알킬"에 대해 상기 선택적으로 치환된 알킬의 정의를 언급할 수 있다. 선택적으로 치환된 모노- 또는 디아릴아미노, 모노- 또는 디헤테로아릴아미노 및 모노- 또는 디헤테로사이클릴아미노 라디칼 또는 혼합된 선택적으로 치환된 알킬아릴아미노, 알킬헤테로아릴아미노 및 알킬헤테로사이클릴아미노 라디칼(여기에서, 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴의 상기 정의를 언급할 수 있음)이 추가로 포함된다. 본 발명에 따르면, 아미노 그룹은 -NH- 그룹을 추가로 포함한다.

[0128] 선택적으로 치환된 아미노는 바람직하게는 이전에 언급한 바와 같이, 특히 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지는, 선택적으로 치환된 모노- 또는 디알킬아미노(알킬-NH-, (알킬)₂N-)이다. 가장 바람직한 선택적으로 치환된 아미노는 모노- 또는 디메틸아미노 및 모노- 또는 디에틸아미노이다. 아미노 그룹(-NH₂) 또는 (-NH-) 및 디메틸아미노 그룹이 가장 바람직하다.

[0129] 본 발명 전반에 걸쳐, 선택적으로 치환된 알칸디일은 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, (카보닐 또는 아실 그룹을 형성하는) 옥소 그룹 및 상기 정의된 바와 같은 아미노 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로부터 선택적으로 포함할 수 있는, 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 2가의 직쇄형 또는 분지형 알칸디일 라디칼이다. 다음이 바람직한 예로서 언급될 수 있다: 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 에탄-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,1-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-2,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,2-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-2,3-디일, 부탄-1,1-디일, 부탄-2,2-디일, 부탄-3,3-디일, 펜탄-1,5-디일 등. 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 에탄-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-2,2-디일 및 부탄-2,2-디일이 특히 바람직하다. 메틸렌 및 에탄-1,2-디일이 가장 바람직하다.

[0130] 바람직한 치환된 알칸디일 라디칼은 하이드록시-치환된 알칸디일, 예컨대 하이드록실-치환된 에탄디일, 카보닐 또는 아실(아세틸) 그룹을 형성하는 옥소-치환된 알칸디일, 예컨대 옥소-치환된 메틸렌 또는 에탄디일 라디칼, 할로젠 치환된 알칸디일 그룹, 예컨대 F 및 Cl로부터 선택된 1 또는 2개의 할로젠 원자로 치환된 알칸디일 그룹, 바람직하게는 2,2-디-플루오로-에탄디일, 또는 아미노카보닐 그룹 예컨대 바람직하게는 그룹[-(C=O)-NH-]을 형성하는 옥소 및 아미노 그룹으로 치환된 알칸디일 그룹이다.

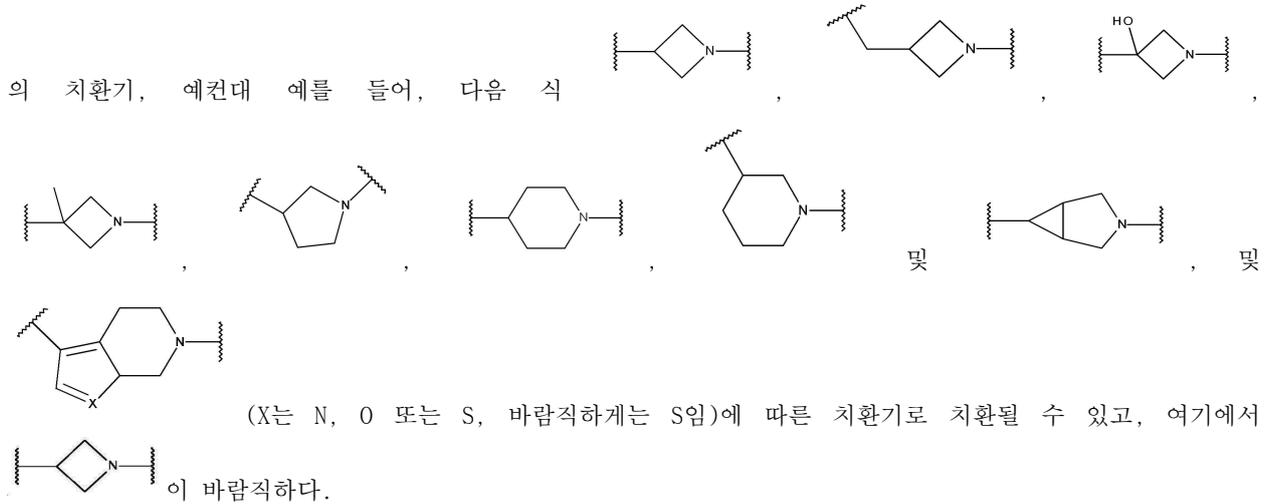
[0131] 본 발명에 따라, 치환기 R¹ 및 R² 또는 각각의 그룹 -[CQ]_n-(여기에서, Q는 C₁-C₄-알킬임)은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3원 내지 6원 고리를 형성할 수 있으며, 이는 선택적으로 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 여기에서, R¹ 및 R²[또는 그룹 -[CQ]_n-(여기에서, Q는 C₁-C₄-알킬임)]는 바람직하게는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있으며, 이는 추가의 헤테로원자, 바람직하게는 N 및 O로부터 선택된 하나의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 여기에서, R¹ 및 R²[또는 그룹 -[CQ]_n-(여기에서, Q는 C₁-C₄-알킬임)]이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 추가의 헤테로원자를 함유하지 않는 6원 고리를 형성하고, 추가의 헤테로원자 O를 함유하지 않는 N-피페리디닐 고리 또는 6원 고리를 형성하고, N-모르폴리닐 고리를 형성하는 것이 가장 바람직하다. 특히, 이러한 N-피페리디닐 고리는 아릴 또는 위에 정의한 바와 같은 헤테로아릴,



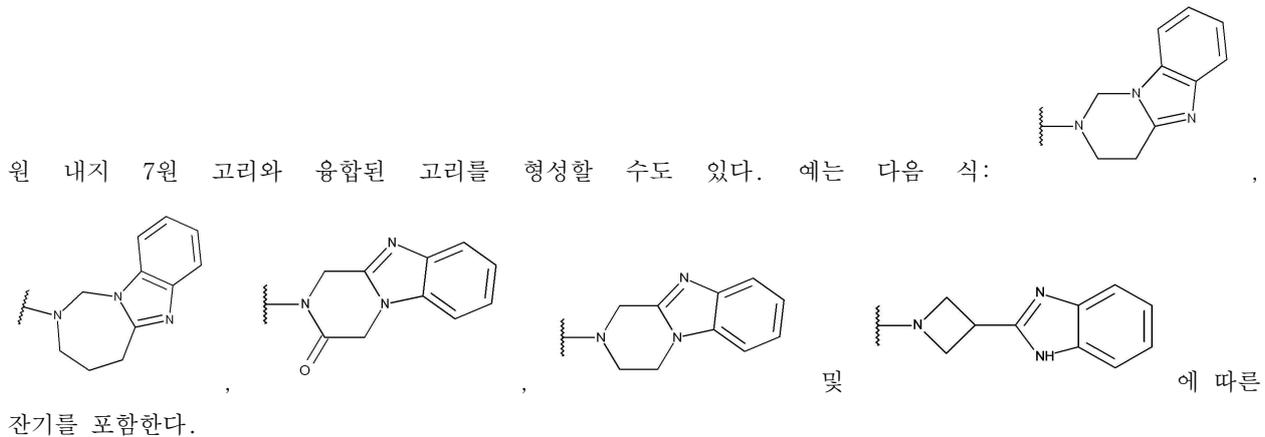
바람직하게는 페닐 또는 피페리디닐로 치환될 수 있고, 식 또는 에 따른 비사이

클릭 환을 형성한다.

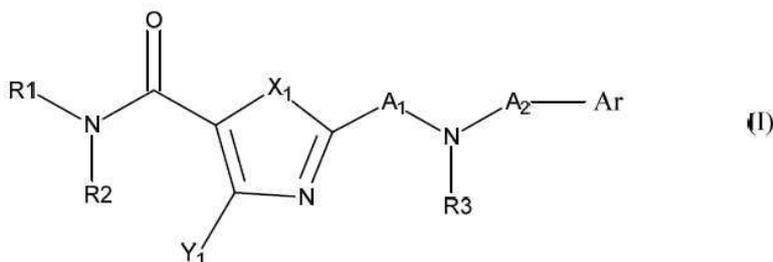
[0132] 본 발명에 따라, 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형 알칸디일 그룹을 의미하는 A^1 및 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬 그룹을 의미하는 R^3 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 지방족 모노- 또는 비사이클릭 고리를 형성하는 것이 더 가능하고, 이는 상기 정의된 바와 같은 1 내지 3개



[0133] 본 발명의 맥락에서, R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 고리를 형성하는 것이 추가로 가능하며, 여기에서 선택적 치환기는 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 및 옥소 그룹으로부터 선택된다. 그 후, 헤테로아릴 치환기는 또한 R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 4



[0134] 추가 양태에서, 본 발명은 일반식 (I)의 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0135]

[0136] 여기에서,

[0137] R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 독립적으로

[0138] - 수소,

[0139] - 선택적으로 치환된 알킬,

- [0140] - 선택적으로 치환된 아릴,
- [0141] - 선택적으로 치환된 헤테로아릴,
- [0142] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴
- [0143] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는
- [0144] - R^1 과 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3원 내지 6원 고리를 형성하고, 이는 선택적으로 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고;
- [0145] X^1 은 O 또는 S이고,
- [0146] Y^1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 할로젠, 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_3 -알킬, 바람직하게는 수소 또는 메틸이고;
- [0147] A^1 은 선택적으로 치환된 알칸디일이고;
- [0148] A^2 는
- [0149] - 선택적으로 치환된 알칸디일,
- [0150] - 직접 결합, 또는
- [0151] - 설폰닐 그룹($-SO_2-$)이고;
- [0152] R^3 은
- [0153] - 수소, 또는
- [0154] - 선택적으로 치환된 알킬; 또는
- [0155] A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리를 형성하고; 또는
- [0156] R^3 과 A^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 고리를 형성하고; 및
- [0157] Ar은
- [0158] - 선택적으로 치환된 아릴,
- [0159] - 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는
- [0160] - 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이고, 이는 R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성하는 고리와 융합될 수 있다.
- [0161] 상기 식 (I)의 치환기가 다음과 같은 의미를 갖는 것이 특히 바람직하다:
- [0162] R^1 및 R^2 가 동일하거나 상이하며, 독립적으로
- [0163] - 수소,
- [0164] - 선택적으로 치환된 알킬
- [0165] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는
- [0166] - R^1 과 R^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 6원 고리를 형성하고, 이는 선택적으로 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고;
- [0167] X^1 이 O 또는 S이고;

[0168] Y¹이 수소 또는 C₁-C₃-알킬, 예컨대 바람직하게는 수소 또는 메틸이고;

[0169] A¹이 선택적으로 치환된 알칸디일이고;

[0170] A²가

[0171] - 선택적으로 치환된 알칸디일, 또는

[0172] - 직접 결합이고;

[0173] R³이

[0174] - 수소, 또는

[0175] - C₁-C₃-알킬이고; 또는

[0176] A¹과 R³이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, 또는

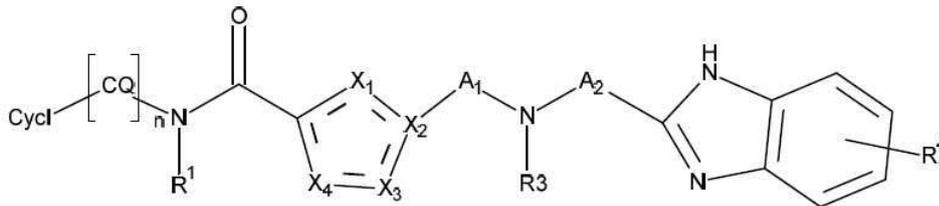
[0177] R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 고리를 형성하고,

[0178] Ar은 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0179] 바람직한 구현예:

[0180] 구현예 A-2:

[0181] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 화학식 (A-II)에 따른 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(A-II)

[0182]

[0183] 여기에서,

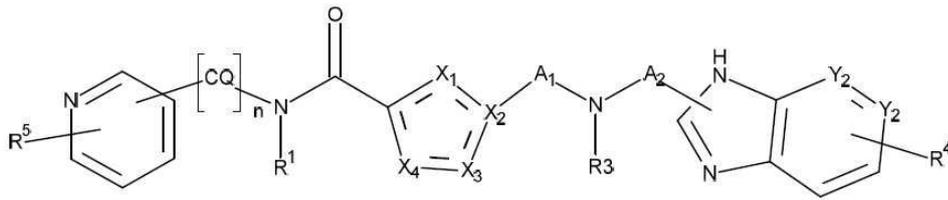
[0184] Cycl, Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², R⁴ 및 n은 화학식 (A-I)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0185] 구현예 A-3:

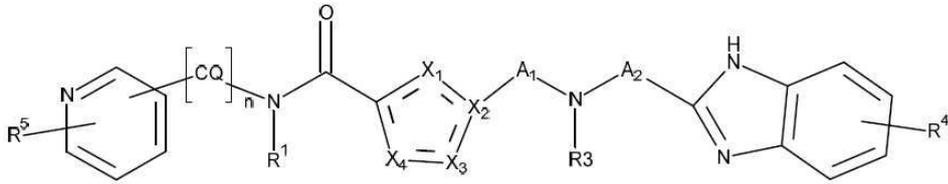
[0186] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I) 및 (A-II)에 따른 신규한 화합물에 관한 것이며, 여기에서 Cycl은 상기 정의된 바와 같이 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여기에서, 헤테로아릴은 화학식 (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc) 및 (A-IVd) 중 어느 하나에 따른 화합물에 따라 상기 정의된 바와 같으며 하기 정의된 바와 같은 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환될 수 있다.

[0187] 구현예 A-3a 및 A-3b:

[0188] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 각각 화학식 (A-IIIa) 또는 (A-IIIb)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I) 및 (A-II)에 따른 신규한 화합물(여기에서, Cycl은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 이는 치환 또는 비치환된 피리디닐로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(A-IIIa)



(A-IIIb)

[0189]

[0190]

[0191] 여기에서, Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², Y², R⁴ 및 n은 화학식 (A-I) 또는 (A-II)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서

[0192] R⁵은 독립적으로

[0193] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl,

[0194] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸,

[0195] - 하이드록시,

[0196] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시,

[0197] - 식  또는  의 치환된 피리디닐 그룹을 형성하는 옥소 그룹(=O),

[0198] - 아미노 그룹, 예컨대 -NH₂-, 모노- 또는 디알킬아미노, 바람직하게는 디알킬아미노,

[0199] - 아미노카보닐 그룹, 바람직하게는 NH₂-(C=O)-,

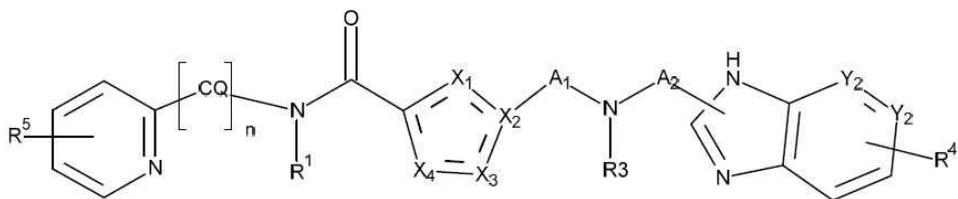
[0200] - 시아노, 및

[0201] - 헤테로사이클릴 그룹, 바람직하게는 모르폴리닐 그룹

[0202] 으로 이루어진 군으로부터 선택된, 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 선택적 치환기를 나타낸다.

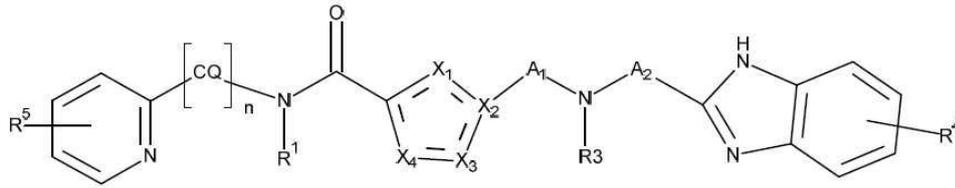
[0203] 구현예 A-4a 및 A-4b:

[0204] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 화학식 (A-IVa) 및 (A-IVb)에 따른 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(A-IVa)

[0205]



(A-IVb)

[0206]

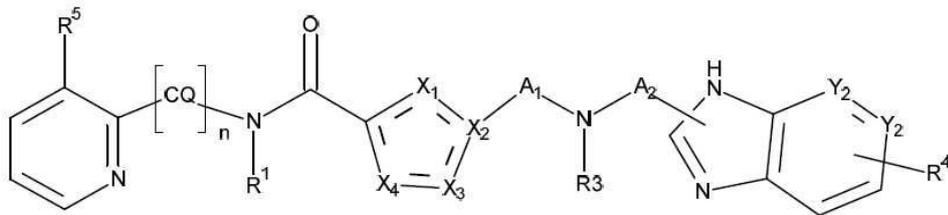
[0207] 여기서, Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², Y², R⁴ 및 n은 화학식 (A-I), (A-II) 또는 (A-IIIa) 및 (A-IIIb)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[0208] R⁵는 각각 화학식 (A-IIIa) 및 (A-IIIb)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0209] 화학식 (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) 또는 (A-IVb) 중 어느 하나에서, R⁵가 독립적으로 상기 정의된 의미를 가질 수 있는, 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 더 바람직하게는 1개의 치환기를 나타내는 것이 특히 바람직하다.

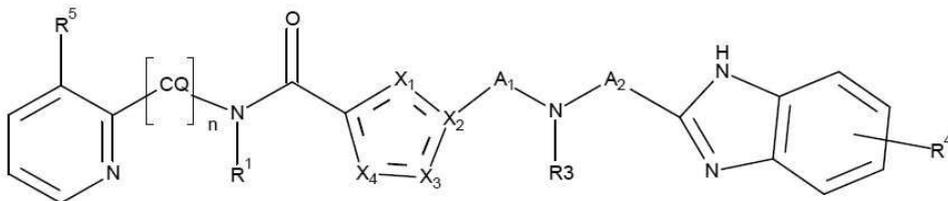
[0210] 구현예 A-4c 및 A-4d:

[0211] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 각각 화학식 (A-IVc) 및 (A-IVd)에 따른 화합물을 형성하는, 화학식 (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) 또는 (A-IVb)에 따른 신규한 화합물(여기에서, R⁵는 1개의 치환기를 나타냄) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(A-IVc)

[0212]



(A-IVd)

[0213]

[0214] 여기서, Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², Y², R⁴ 및 n은 화학식 (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) 및 (A-IVb)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서

[0215] R⁵는 각각 화학식 (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) 및 (A-IVb)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0216] 바람직하게는, 상기 언급된 구현예 중 어느 하나에서, 하나 이상의 치환기 R⁵는 독립적으로

[0217] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl,

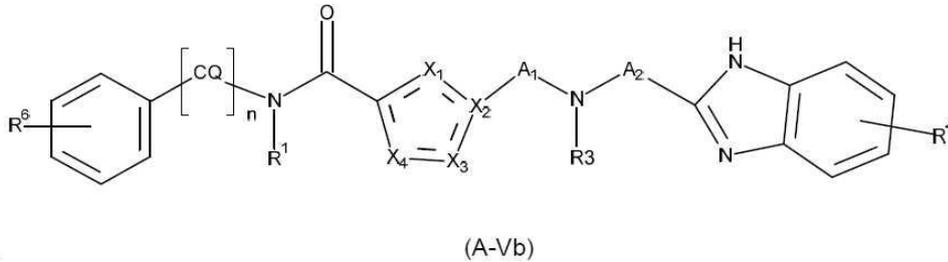
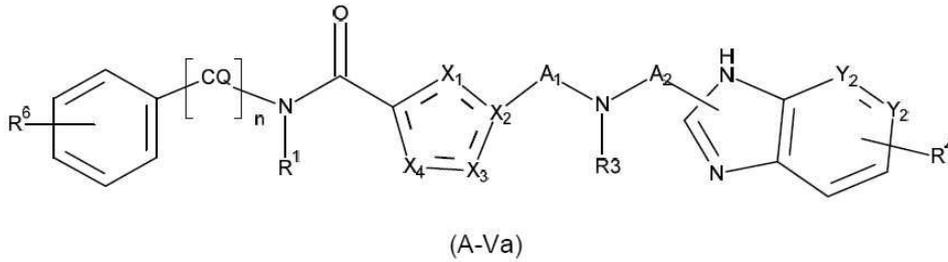
[0218] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸,

[0219] - 하이드록시, 및

[0220] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시

[0221] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0222] 보다 바람직하게는, 상기 언급된 구현예 중 어느 하나에서, 하나 이상의 치환기 R⁵는 독립적으로
- [0223] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl, 및
- [0224] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸
- [0225] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0226] 보다 더 바람직하게는, 상기 언급된 구현예 중 어느 하나에서, 하나 이상의 치환기 R⁵는 독립적으로
- [0227] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl, 가장 바람직하게는 F
- [0228] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0229] 구현예 A-5:
- [0230] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I) 및 (A-II)에 따른 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고, 여기에서 Cyc1은 상기 정의된 바와 같은 치환된 아릴이고, 이는
- [0231] - 하이드록시,
- [0232] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl, 바람직하게는 F,
- [0233] - 시아노,
- [0234] - 선택적으로 치환된 알킬,
- [0235] - 선택적으로 치환된 아미노, 예컨대 (-NH₂) 또는 모노- 또는 디알킬아미노, 바람직하게는 디메틸아미노,
- [0236] - 선택적으로 치환된 아실,
- [0237] - 선택적으로 치환된 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 디-플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시,
- [0238] - 선택적으로 치환된 아릴옥시,
- [0239] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴옥시,
- [0240] - 선택적으로 치환된 아릴, 및
- [0241] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴일, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐,
- [0242] - 선택적으로 치환된 설포닐- 그룹, 예컨대 바람직하게는 헤테로사이클릴-치환된 설포닐, 바람직하게는 화학식
- The diagram shows a six-membered heterocyclic ring containing one oxygen atom (O) at the top and one nitrogen atom (N) at the bottom. The nitrogen atom is bonded to a sulfamoyl group, represented as -S(=O)₂-, with two oxygen atoms double-bonded to the sulfur atom.
- [0243] 으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 예컨대 바람직하게는 화학식 (A-Va) 및 (A-Vb) 중 어느 하나에 따른 화합물에 따라 상기 정의된 바와 같으며 하기 정의된 바와 같은 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기 R⁶로 치환된다.
- [0244] 구현예 A-5a 및 A-5b:
- [0245] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 각각 화학식 (A-Va) 또는 (A-Vb)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I) 및 (A-II)에 따른 신규한 화합물(여기에서 Cyc1은 치환된 페닐로부터 선택된, 치환된 아릴임) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0246]

[0247]

[0248] 여기서, Q, R¹, X¹, X², X³, X⁴, R³, A¹, A², Y², R⁴ 및 n은 화학식 (A-I) 및 (A-II)에 대하여 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[0249] R⁶은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 특히

[0250] - 하이드록시,

[0251] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl, 바람직하게는 F,

[0252] - 시아노,

[0253] - 선택적으로 치환된 알킬,

[0254] - 선택적으로 치환된 아미노, 예컨대 (-NH₂) 또는 모노- 또는 디알킬아미노, 바람직하게는 디메틸아미노,

[0255] - 선택적으로 치환된 아실,

[0256] - 선택적으로 치환된 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 디-플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시,

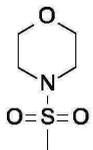
[0257] - 선택적으로 치환된 아릴옥시,

[0258] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴옥시,

[0259] - 선택적으로 치환된 아릴, 및

[0260] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴일, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐,

[0261] - 선택적으로 치환된 설포닐 그룹, 예컨대 바람직하게는 헤테로사이클릴-치환된 설포닐, 바람직하게는 식



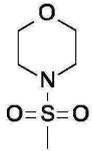
[0262] 으로 이루어진 군으로부터 선택된, 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 치환기를 나타낸다.

[0263] 보다 바람직하게는, R⁶은 1 또는 2개의 치환기를 의미하고, 바람직하게는 R⁶은

[0264] - 하이드록시,

[0265] - 할로젠, 바람직하게는 F 및 Cl, 바람직하게는 F,

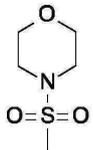
- [0266] - 시아노,
- [0267] - 선택적으로 치환된 알킬,
- [0268] - 선택적으로 치환된 아미노, 예컨대 (-NH₂) 또는 모노- 또는 디알킬아미노, 바람직하게는 디메틸아미노,
- [0269] - 선택적으로 치환된 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 디-플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시,
- [0270] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴일, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐, 및
- [0271] - 선택적으로 치환된 설포닐 그룹, 예컨대 바람직하게는 헤테로사이클릴-치환된 설포닐, 바람직하게는 화학식



[0272] 으로 이루어진 군으로부터 선택된, 1개의 치환기를 나타낸다.

[0273] 보다 더 바람직하게는, R⁶은

- [0274] - 할로겐, 바람직하게는 F 및 Cl, 바람직하게는 F,
- [0275] - 시아노,
- [0276] - 선택적으로 치환된 아미노, 예컨대 (-NH₂) 또는 모노- 또는 디알킬아미노, 바람직하게는 디메틸아미노,
- [0277] - 선택적으로 치환된 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 디-플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시,
- [0278] - 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴일, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐, 및
- [0279] - 선택적으로 치환된 설포닐 그룹, 예컨대 바람직하게는 헤테로사이클릴-치환된 설포닐, 바람직하게는 화학식



[0280] 로 이루어지는 군으로 선택된 1개의 치환기를 나타낸다.

[0281] 추가 구현예 A-6:

[0282] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 상기한 바와 같은 구현예 중 어느 하나 또는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc), (A-IVd), (A-Va) 및 (A-Vb) 중 어느 하나에 따른 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고, 여기에서

[0283] 구현예(A-6a):

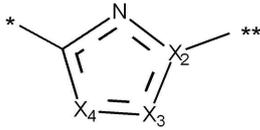
[0284] X¹는 N이고,

[0285] 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 X(X², X³, X⁴)가 존재하며, 여기에서

[0286] X²는 C 또는 N이고;

[0287] X³은 C, N, S 또는 O이고;

[0288] X⁴는 C 또는 N이고,



[0289] 그룹 (여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타낸다)을 형성하며;

[0290] 단 2개의 추가의 헤테로원자의 경우, 둘 다 N으로 선택되거나 하나는 N이고 (X²를 제외한) 다른 하나는 O이고;

[0291] 여기에서, X³ 및 X⁴는, C 또는 N을 의미하는 경우, 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소(X⁴ = C) 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

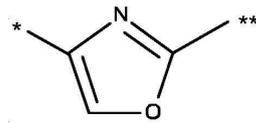
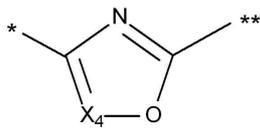
[0292] 구현예(A-6b):

[0293] X¹은 N이고,

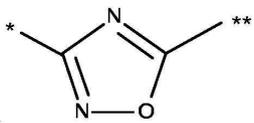
[0294] X²는 C이고,

[0295] X³은 O이고,

[0296] X⁴는 C 또는 N으로,



[0297] 그룹 , 예컨대 바람직하게는 그룹 [구현예(A-6b-1)] 또는 그룹



[구현예(A-6b-2)](여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타냄)을 형성하고; 여기에서,

[0298] X⁴(C 또는 N임)는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소(X⁴ = C) 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

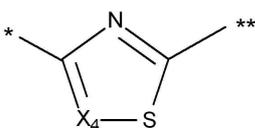
[0299] 구현예 (A-6c):

[0300] X¹은 N이고,

[0301] X²는 C이고,

[0302] X³은 S이고,

[0303] X⁴는 C 또는 N, 바람직하게는 C이고,

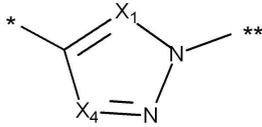


[0304] 그룹 (여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타냄)을 형성하고, 여기에서,

[0305] X⁴는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소(X⁴ = C) 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0306] 구현예 (A-6d):

[0307] X^2 및 X^3 은 둘 다 N이고,



[0308] 그룹 (여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타낸다)을 형성하고; 여기에서,

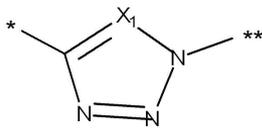
[0309] X^1 및 X^4 는 C이고;

[0310] 여기에서, X^1 및/또는 X^4 는 독립적으로 수소 또는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0311] 구현예 (A-6e):

[0312] X^1 은 C이고,

[0313] X^2 , X^3 및 X^4 는 N이고,

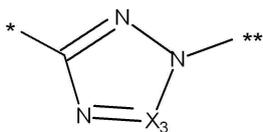


[0314] 그룹 (여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타낸다)을 형성하고, 여기에서,

[0315] X^1 은 수소 또는 추가의 치환기, 예를 들면, 바람직하게는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0316] 양태 (A-6f):

[0317] X^1 , X^2 및 X^4 는 N이고,



[0318] X^3 은 C로, 그룹 (여기에서, *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A¹ 그룹에 대한 결합 부위를 나타냄)을 형성하고; 여기에서,

[0319] X^3 은 수소 또는 추가의 치환기, 예컨대 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

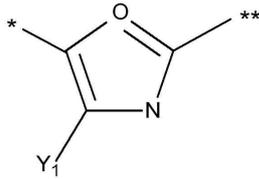
[0320] 구현예 (A-6g):

[0321] X^1 은 O이고,

[0322] X^2 는 C이고,

[0323] X^3 은 N이고,

[0324] X^4 는 C이고,



[0325] 그룹 을 형성하고; 여기에서,

[0326] Y^1 은

[0327] - 수소 또는

[0328] - X^4 에 대한 선택적 치환기를 나타내고; 및

[0329] *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 그룹에 대한 결합 부위를 나타낸다.

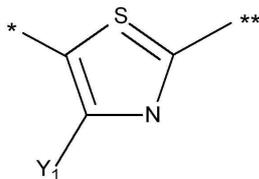
[0330] 구현예 (A-6h):

[0331] X^1 은 S이고,

[0332] X^2 는 C이고,

[0333] X^3 은 N이고, 및

[0334] X^4 는 C이고,



[0335] 그룹 을 형성하고, 여기에서,

[0336] Y^1 은

[0337] - 수소 또는

[0338] - X^4 에 대한 선택적 치환기를 나타내고; 및

[0339] *는 아미노카보닐 그룹에 대한 결합 부위를 나타내고, **는 A^1 그룹에 대한 결합 부위를 나타낸다.

[0340] 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나에서 X^1 , X^3 및 X^4 의 선택적인 추가 치환기는 또한 Y^1 로서 나타내어지거나, 본원에서 사용된 것과 같은 치환기 Y^1 에 해당하고,

[0341] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 및 F, 보다 바람직하게는 Cl, 및

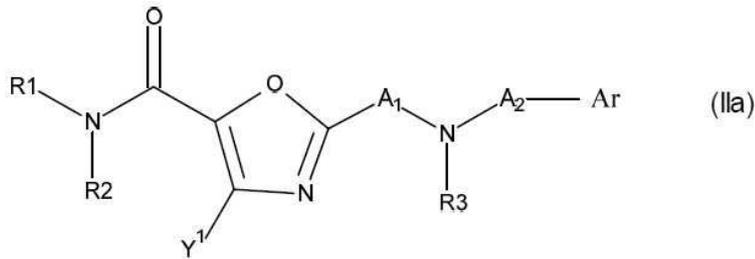
[0342] - 선택적으로 치환된 알킬, 예컨대 1 내지 3개의 할로젠 또는 메틸렌 그룹으로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 C_1 - C_3 -알킬; 예컨대 바람직하게는 메틸 그룹, 이소-프로필 그룹, CF_3 그룹 또는 메틸렌-치환된 에틸 그룹

[0343]  (여기에서, *는 결합 부위를 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다.

[0344] 상기 언급한 구현예 A-6g 및 A-6h를 기반으로 한 추가의 바람직한 구현예:

[0345] 추가의 바람직한 구현예 2a:

[0346] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 화학식 (IIa)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 언급한 구현예 A-6g 및 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 신규한 화합물(여기에서, X는 O임) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

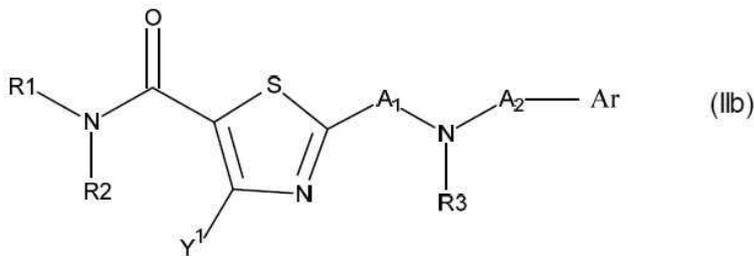


[0346]

[0347] 여기에서, R¹, R², Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0348] 추가구현예 2b:

[0349] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 화학식 (IIb)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 언급한 구현예 (A-6h) 및 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 신규한 화합물(여기에서, X는 S임) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

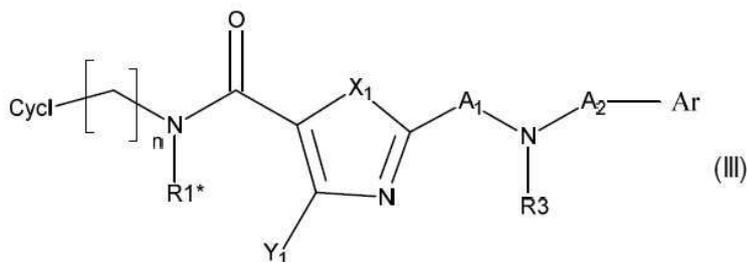


[0350]

[0351] 여기에서, R¹, R², Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에 대하여 상기 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따라 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0352] 추가구현예 3:

[0353] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 화학식 (III)에 따른 화합물을 형성하는, 구현예 A-6g 및 A-6h, 구현예 2a 및 구현예 2b로서 상기 정의된 바와 같은 화합물 중 어느 하나(여기에서, 적어도 하나의 R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같은 선형 알킬 그룹이고, 이는 R^{2*}로 지정된 사이클릭 그룹 "Cycl"으로 치환됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0354]

[0355] 여기에서, "Cycl"은

- [0356] - 상기 정의된 바와 같은, 선택적으로 치환된 아릴,
- [0357] - 상기 정의된 바와 같은, 선택적으로 치환된 헤테로아릴,
- [0358] - 상기 정의된 바와 같은, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴,

[0359] 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0360] n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고;

[0361] R^1 또는 R^2 중 나머지(R^{1*} 로 지정됨)는

[0362] - 수소,

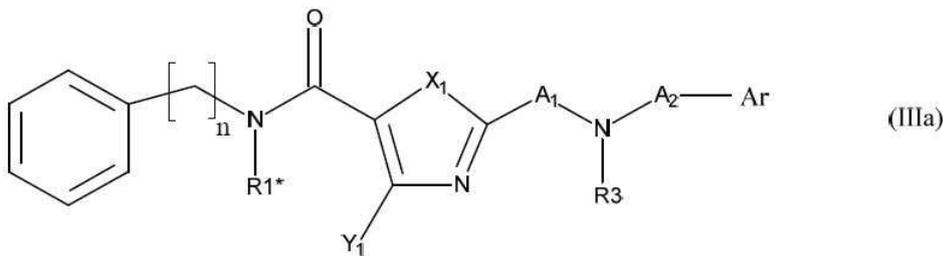
[0363] - 상기 정의된 바와 같은, 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고,

[0364] 바람직하게는 수소 및 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬이고; 및

[0365] X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 및 Ar은 화학식 (I)에 정의된 바와 같고 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따라 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0366] 구현예 3a:

[0367] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현예 3a는 예컨대 특히 화학식 (IIIa)에 따른 화합물을 형성하는, 구현예 A-6g 및 A-6h, 구현예 2a, 구현예 2b 및 구현예 3으로서 본원에 정의된 바와 같은 화합물 및 특히, 상기 화학식 (III)에 따른 화합물(여기에서, R^1 및 R^2 중의 하나 이상은 상기 정의된 바와 같은 선형 알킬 그룹이고, 이는 R^{2*} 로 지정된 사이클릭 그룹 "Cycl"로 치환되고; 이는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴, 예컨대 특히 선택적으로 치환된 페닐 그룹으로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0368]

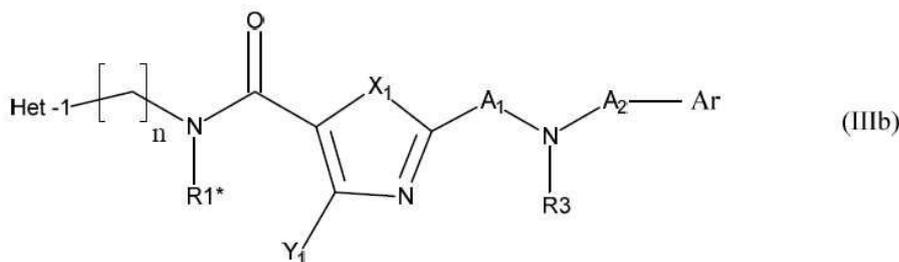
[0369] 여기에서, n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; 페닐 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의, 상기 정의된 바와 같은 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 바람직하게는 페닐 고리의 치환기는 할로겐 및 하이드록시로부터 선택되고;

[0370] R^1 또는 R^2 중의 나머지(R^{1*} 로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 대하여 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3과 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고; 및

[0371] X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 및 Ar은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0372] 구현예 3b:

[0373] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예 (3b)는 화학식 (IIIb)에 따른 화합물을 형성하는, 구현예 A-6g 및 A-6h, 구현예 2a, 구현예 2b, 구현예 3 및 구현예 3a로서 본원에 정의된 바와 같은 화합물 및 특히, 상기 화학식 (III)에 따른 화합물(여기에서, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같은 선형 알킬 그룹이고, 이는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 그룹, "Het-1"인 사이클릭 그룹 "Cycl"로 치환됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0374]

[0375] 여기에서, Het-1은

- [0376] - 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는
- [0377] - 각각 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 5원 또 6원 지방족 헤테로사이클릴, 바람직하게는 6원 지방족 헤테로사이클릴로부터 선택되고,

[0378] 여기에서, Het-1 그룹은 N, O 및 S, 바람직하게는 N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로 원자, 보다 바람직하게는 N을 함유하고; 및

[0379] Het-1 그룹은 바람직하게는 할로겐, 시아노, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 하이드록실 그룹(-OH), 옥소 그룹(=O), 카복실 그룹[-(C=O)-OH], 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 그룹, 아미노카보닐 그룹, 선택적으로 치환된 아미노 그룹으로부터 선택된, 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있고;

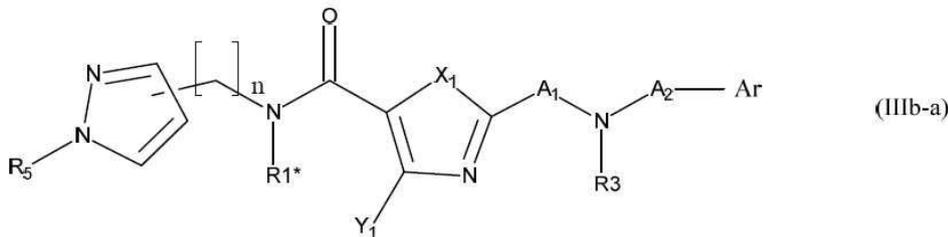
[0380] n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; 및

[0381] R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, 그리고 상기 구현예 3과 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고; 및

[0382] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0383] 구현예 3b-a:

[0384] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예 (3b-a)는 예를 들어, 화학식 (IIIb-a)에 따른 화합물을 형성하는, 구현예 3b 및 상기 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피라졸릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0385] .

[0386] 여기에서 R⁵는 수소 또는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 바람직하게는 C₁-C₃-알킬이고,

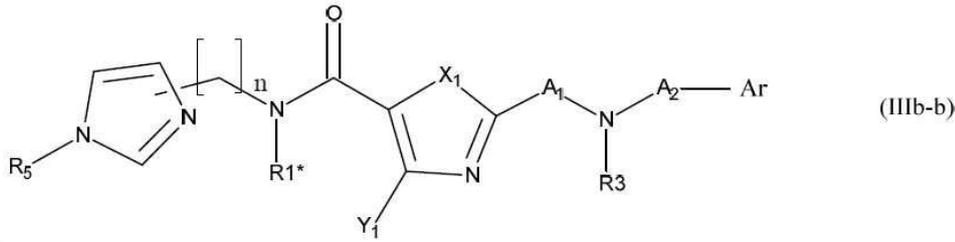
[0387] n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; 및

[0388] R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3 및 3b와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 피라졸릴 고리는 상기 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 추가의 치환기를 포함할 수 있고; 및

[0389] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0390] 구현예 3b-b:

[0391] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예 (3b-b)는 예를 들어, 화학식 (IIIb-b)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 구현예 3b 및 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 이미다졸릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0392]

[0393] 여기에서 R⁴는 수소 또는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 바람직하게는 C₁-C₃-알킬이고,

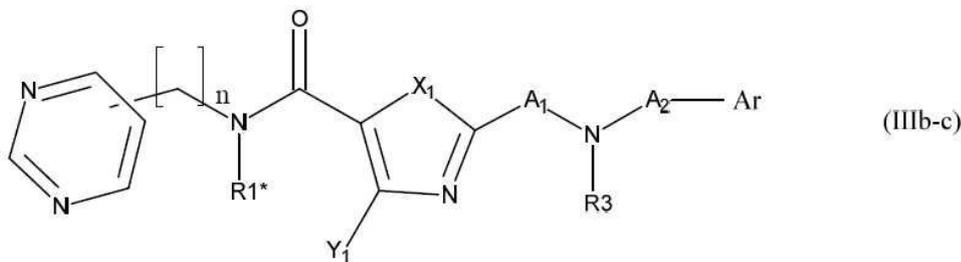
[0394] n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이고; 및

[0395] R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3 및 3b와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 이미다졸린 고리는 1 또는 2개의 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있고; 및

[0396] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0397] 구현예 3b-c:

[0398] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예 (3b-c)는 예를 들어, 화학식 (IIIb-c)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 구현예 3b 및 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피리미디닐로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



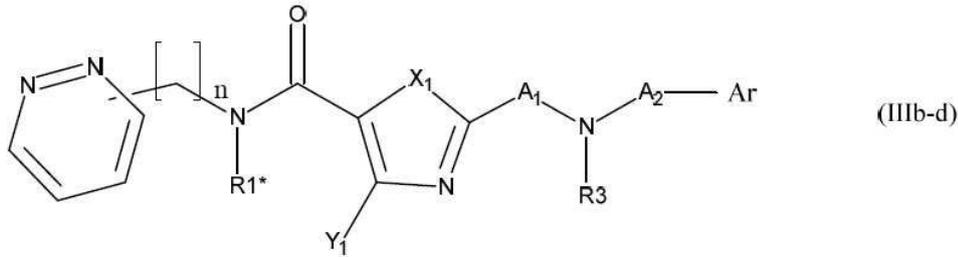
[0399]

[0400] 여기에서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3 및 3b와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 피리미디닐 고리는 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개의, 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있고; 및

[0401] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0402] 구현예 3b-d:

[0403] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예 (3b-d)는 예를 들어, 화학식 (IIIb-d)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 구현예 3b 및 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피리다지닐로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



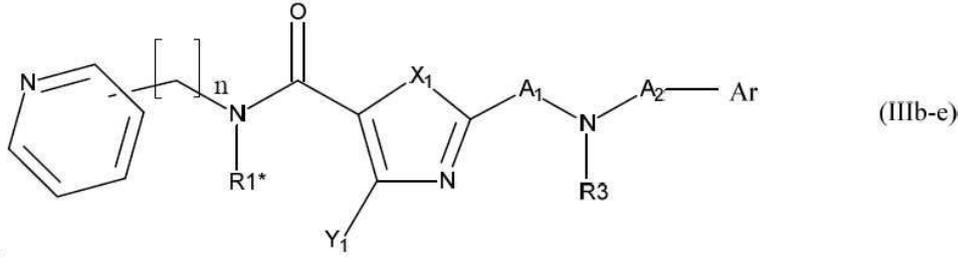
[0404]

[0405] 여기서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3 및 3b와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 피리다지닐 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있고; 및

[0406] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0407] 구현예 3b-e:

[0408] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현예 (3b-e)는 예를 들어, 화학식 (IIIb-e)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 구현예 3b 및 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 피리디닐로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



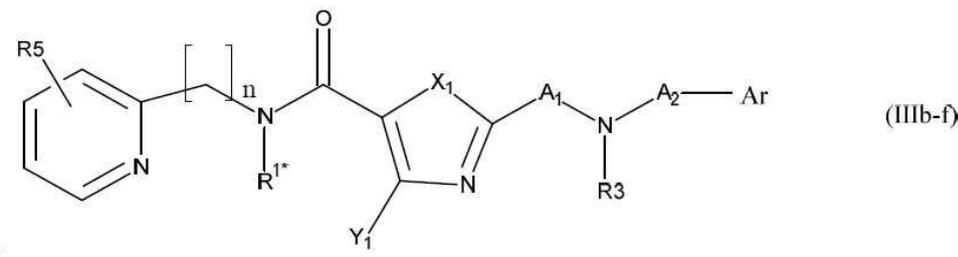
[0409]

[0410] 여기서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현예 3 및 3b와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 피리디닐 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의, 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있고; 및

[0411] X¹, Y¹, R³, A¹, A² 및 Ar은 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0412] 구현예 3b-f:

[0413] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현예 (3b-f)는 화학식 (IIIb-f)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 구현예 3b 및 화학식 (IIIb)에 따른 화합물(여기에서, Het-1은 치환된 피리디닐로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0414]

[0415] 여기서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바

람직하게는 1이고; R^1 또는 R^2 중의 나머지(R^{1*} 로 지정됨)는 상기 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 정의된 바와 같은, 그리고 상기 구현에 3 및 3b와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 및

[0416] 여기에서 R^5 는 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 선택적 치환기를 나타내고, 이는 독립적으로

- [0417] - 수소,
- [0418] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F,
- [0419] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸
- [0420] - 하이드록시, 및
- [0421] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택될 수 있고;

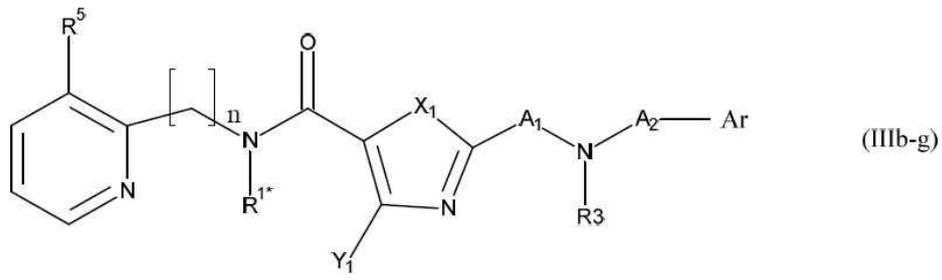
[0422] 보다 바람직하게는, R^5 는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 치환기를 나타내고, 이는 독립적으로

- [0423] - 수소,
- [0424] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F, 및
- [0425] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택될 수 있고; 및

[0426] X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 및 Ar은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현에 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0427] 구현에 3b-g:

[0428] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현에 (3b-g)는 화학식 (IIIb-g)에 따른 화합물을 형성하는, 구현에 3b 및 화학식 (IIIb), 특히 구현에 (3b-f) 및 화학식 (IIIb-f)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0429] .

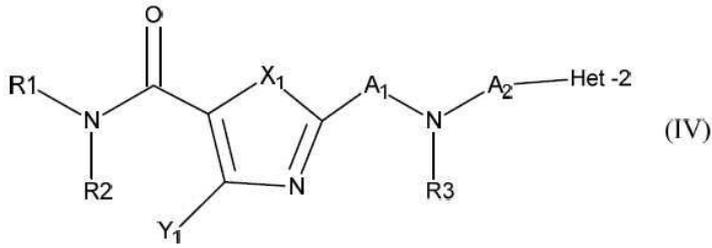
[0430] 여기에서 n, R^1 또는 R^2 중의 나머지(R^{1*} 로 지정됨)는 구현에 3b-f에 대하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 R^5 는

- [0431] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F,
- [0432] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸,
- [0433] - 하이드록시,
- [0434] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택되고;

[0435] 보다 바람직하게는, R^5 는

- [0436] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F, 및
- [0437] - C_1 - C_3 -알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고; 및

- [0438] X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 및 Ar은 화학식 (I) 및 본원에 기재된 바와 같은 구현예 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은, 특히 상기 구현예 (IIIb-f)와 관련하여 기재된 바와 같은 의미를 갖는다.
- [0439] 화학식 (A-I) 및 (I)에서뿐만 아니라, 구현예 A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 및 A-6a 내지 A-6h 및 구현예 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f 및 3b-g에서 정의된 바와 같은 화합물에서, R^1 및 R^2 중의 하나 이상이 사이클릭 그룹 "Cycl"으로 치환된 선형, 분지형 또는 환형 알킬 그룹인 것이 추가로 매우 특히 바람직하다. 이러한 선형, 분지형 또는 환형 알킬 그룹은 선형 또는 분지형 알킬 그룹 $-[CQ]_n-$ (여기에서, Q = H 또는 C₁-C₄-알킬)을 의미하고, 이는 상기 사이클릭 그룹 "Cycl"로 치환된다. 특히, R^1 및 R^2 중의 하나가 분지형 알킬 그룹 $-[CQ]_n-$ (여기에서, Q = C₁-C₄-알킬)인 경우, Q의 알킬 그룹이 사이클릭 그룹 "Cycl"과 융합된 고리의 형태로 환형 알킬 잔기를 형성하는 것이 가능하며 바람직하다. 따라서, 상기 "선형, 분지형 또는 환형 알킬 잔기"(이는 사이클릭 그룹 "Cycl"로 치환됨)는
- [0440] 바람직하게는
- [0441] - 메틸렌,
- [0442] - 에탄-1,2-디일,
- [0443] - 에탄-1,1-디일,
- [0444] - 프로판-1,3-디일,
- [0445] - 프로판-1,1-디일,
- [0446] - 프로판-1,2-디일, 및
- [0447] - 프로판-2,2-디일
- [0448] 로부터 선택된 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알칸디일 그룹; 또는
- [0449] 바람직하게는
- [0450] - 사이클로프로판, 및
- [0451] - 사이클로hex산
- [0452] 으로부터 선택된, (특히 Q가 C₁-C₄-알킬인 경우) 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 그룹
- [0453] 으로부터 선택되고, 이는 추가의 바람직한 구현예에서 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 6원 헤테로아릴에서부터 선택된 Het-1인 Cycl과 융합된 비사이클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0454] 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알칸디일 잔기가 보다 바람직하다. 보다 더 바람직하게는, 이러한 선택적으로 치환된 알칸디일 잔기는 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 에탄-1,1-디일 및 프로판-2,2-디일로 이루어진 군으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는 메틸렌 또는 에탄-1,2-디일이고; 가장 바람직하게는 메틸렌이다.
- [0455] 상기 언급된 구현예 A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 및 A-6a 내지 A-6h 및 구현예 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f 및 3b-g의 각각에서, R^{1*} 로 지정된 R^1 또는 R^2 중의 나머지, X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 , A^2 및 Ar은 화학식 (A-I) 또는 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련하여 정의된 바와 같은, 특히 상기 구현예 2 및 하기 구현예 4, 4a, 4b, 4c 및 4d와 관련하여 정의된 바와 같은 의미를 가질 수 있다.
- [0456] 추가 양태 4:
- [0457] 본 발명의 추가의 구현예는 화학식 (IV)에 따른 화합물을 형성하는, 상기 정의된 바와 같은 화합물 중 어느 하나, 예컨대 특히 구현예 A-6g 및 A-6h 및 상기 정의된 바와 같이 이를 기반으로 한 추가 구현예의 화합물 중 어느 하나(여기에서, Ar은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴인 "Het-2" 임) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0458]

[0459] 여기에서 Het-2는

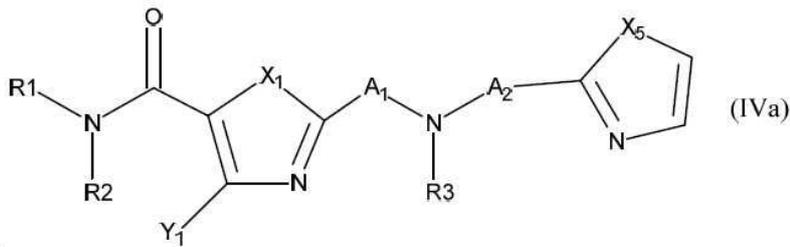
[0460] - 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 및

[0461] - 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴,

[0462] 로부터 선택되고, 이는 R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있다.

[0463] 구현예 4a:

[0464] 또 다른 구현예 (4a)는 예를 들어, 화학식 (IVa)에 따른 화합물을 형성하는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 예컨대 특히 구현예 A-6g와 A-6h, 및 이를 기반으로 한 추가 구현예의 화합물(여기에서, 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴 "Het-2"인 Ar은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

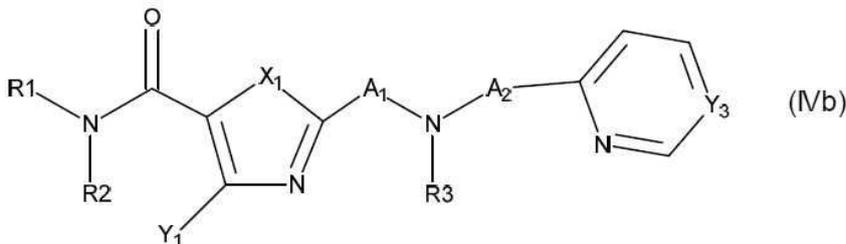


[0465]

[0466] 여기에서 X⁵는 S 또는 N-R⁷(여기에서, R⁷은 R⁵에 대하여, 특히 구현예 3b-a 및 3b-b에서 R⁵로서 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐)이고, 여기에서 Het-2의 5원 헤테로아릴 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의, 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있다.

[0467] 구현예 4b:

[0468] 또 다른 구현예 (4b)는 예를 들어, 화학식 (IVb)에 따른 화합물을 형성하는, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예컨대 특히 구현예 A-6g와 A-6h, 및 상기 정의된 바와 같이 이를 기반으로 한 추가 구현예의 화합물, 및 특히 상기 화학식 (IV)에 따른 화합물(여기에서, 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴 "Het-2"인 Ar은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



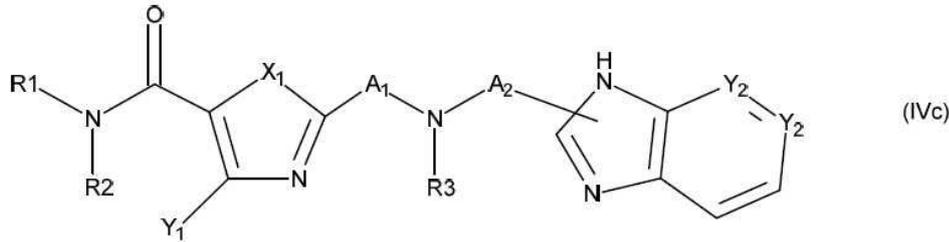
[0469]

[0470] 여기에서 Y³는 C 또는 N이고, Het-2의 6원 헤테로아릴 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0471] 구현예 4c:

[0472] 또 다른 구현예 (4c)는 예를 들어, 화학식 (IVc)에 따른 화합물을 형성하는, 본원에서 정의된 바와 같은

화합물, 예를 들면, 특히 상기 정의된 바와 같은 구현예 A-6g와 A-6h, 및 이를 기반으로 한 추가 구현예의 화합물, 및 특히 상기 화학식 (IV)에 따른 화합물(여기에서, 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴 "Het-2"인 Ar은 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0473]

[0474] 여기서

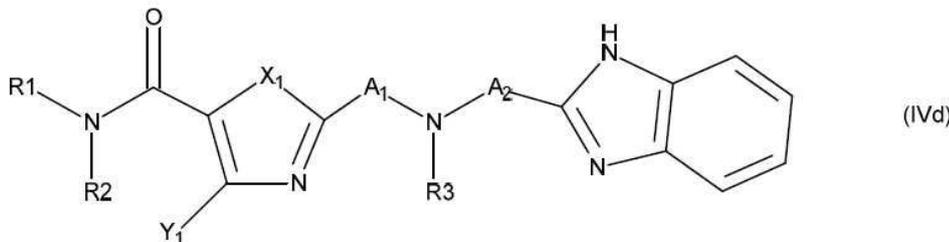
[0475] - Y^2 는 둘 다 C이거나, 또는

[0476] - 하나의 Y^2 는 N이고 다른 하나의 Y^2 는 C이고, 및

[0477] 여기서 Het-2의 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있고, Het-2의 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있다.

[0478] 구현예 4d:

[0479] 또 다른 구현예 (4d)는 화학식 (IVd)에 따른 화합물을 형성하는, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 예컨대 특히 상기 정의된 바와 같은 구현예 A-6g와 A-6h, 및 이를 기반으로 한 추가 구현예의 화합물, 및 특히 상기 화학식 (IV) 및 (IVc)에 따른 화합물(여기에서, 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴 "Het-2"인 Ar은 상기 정의된 바와 같은 벤즈이미다졸릴로부터 선택됨, 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴로부터 선택됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0480]

[0481] 여기서 Het-2의 벤즈이미다졸릴 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의, 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있고, 및

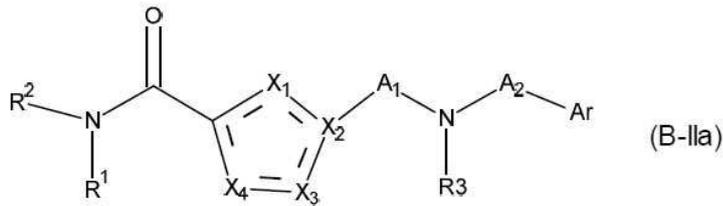
[0482] Het-2의 벤즈이미다졸릴 고리는 R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성하는 고리와 융합될 수 있다.

[0483] 상기 언급된 구현예 4, 4a, 4b, 4c 및 4d 각각에서, 잔여 치환기 R^1 , R^2 , X^1 , Y^1 , R^3 , A^1 및 A^2 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같은, 그리고 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I) 및 상기 구현예 2 및 상기 구현예 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f 및 3b-g와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 가질 수 있다.

[0484] 추가 구현예:

[0485] 추가의 구현예 B-2a:

[0486] 특히 바람직한 구현예 (B-2a)는 화학식 (B-IIa)의 화합물에 관한 것이다:



[0487]

[0488] 여기에서 1 내지 3개의 헤테로원자 $X(X^1, X^2, X^3$ 및/또는 X^4)가 존재하고, 여기에서 X^1 내지 X^4 는 동일하거나 상이하하며, 독립적으로 C, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0489] 바람직하게는, 화학식 (B-IIa)에서 1 내지 3개의 헤테로원자 X가 존재하고, 여기에서

[0490] X^1 은 C, N, S 또는 O이고,

[0491] X^2 는 C 또는 N이고,

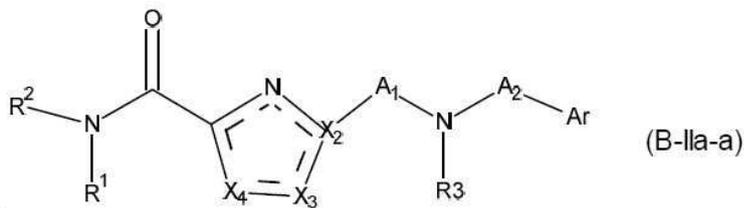
[0492] X^3 은 C, N, S 또는 O이고, 및

[0493] X^4 는 C, N, S 또는 O이고, 바람직하게는 X^4 는 C, N 또는 S이고,

[0494] 여기에서 C 또는 N을 의미하는 X^1, X^3 및 X^4 는 추가의 치환기를 포함할 수 있다.

[0495] 구현예 B-2a-a:

[0496] 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-2a-a)는 화학식 (B-IIa-a)의 화합물을 형성하는, 상기 화학식 (B-IIa)에 따른 화합물(여기에서, X^1 은 N임)에 관한 것이다:



[0497]

[0498] 여기에서 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 $X(X^2, X^3, X^4)$ 가 존재하고, 여기에서

[0499] X^2 는 C 또는 N이고,

[0500] X^3 은 C, N, S 또는 O이고, 및

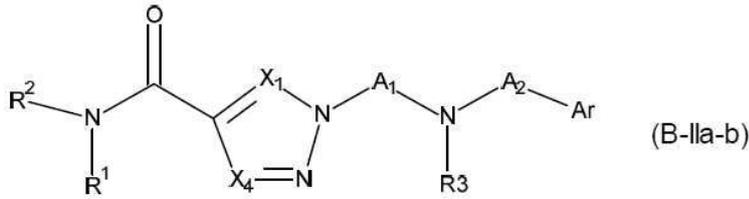
[0501] X^4 는 C 또는 N이며;

[0502] 단 2개의 추가의 헤테로원자의 경우, 둘 다 N인 것으로 선택되거나, 하나는 N이고 다른 하나(X^2 제외)는 O이고; 및

[0503] 여기에서 C 또는 N을 의미하는 X^3 및 X^4 는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소 또는 치환된 헤테로아틸에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0504] 구현예 B-2a-b:

[0505] 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-2a-b)는 화학식 (B-IIa-b)의 화합물을 형성하는, 상기 화학식 (B-IIa)에 따른 화합물(여기에서, X^2 및 X^3 은 둘 다 N임)에 관한 것이다:

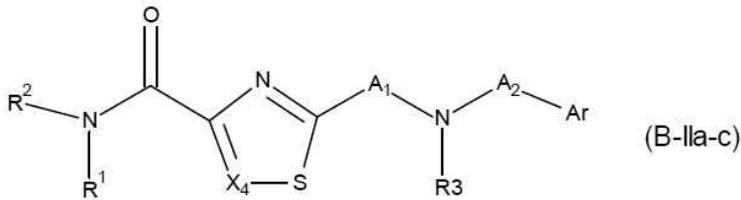


[0506]

[0507] 여기에서 X^1 및 X^4 는 C이고; 여기에서 X^1 및/또는 X^4 는 수소 또는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

[0508] 구현예 B-2a-c:

[0509] 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-2a-c)는 화학식 (B-IIa-c)의 화합물을 형성하는, 상기 화학식 (B-IIa) 또는 (B-IIa-a)에 따른 화합물(여기에서, X^1 은 N이고, X^2 는 C이고, X^3 은 S임)에 관한 것이다:

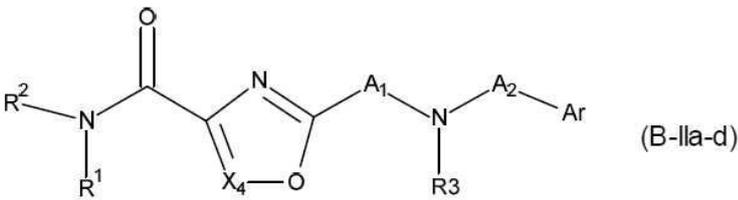


[0510]

[0511] 여기에서 X^4 는 C 또는 N, 바람직하게는 C이고, 이는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있다.

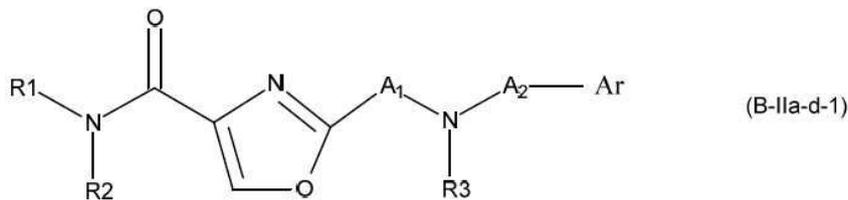
[0512] 구현예 B-2a-d:

[0513] 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-2a-d)는 화학식 (B-IIa-d)의 화합물, 화학식 (B-IIa-d-1)의 화합물, 또는 화학식 (B-IIa-d-2)의 화합물을 형성하는, 상기 화학식 (B-IIa) 또는 (B-IIa-a)에 따른 화합물(여기에서, X^1 은 N 이고, X^2 는 C이고, X^3 은 O임)에 관한 것이다:



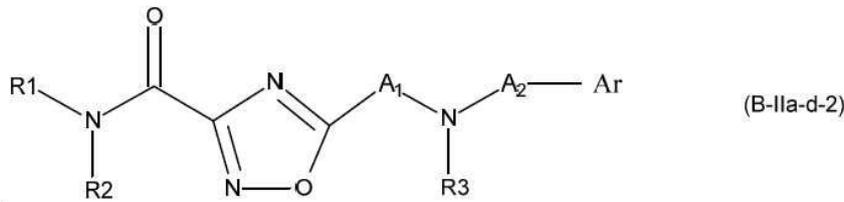
[0514]

[0515] 여기에서 X^4 는 C 또는 N이고, 이는 추가의 치환기, 예컨대 바람직하게는 수소 또는 치환된 헤테로아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 치환기를 포함할 수 있고,



[0516]

[0517] 여기에서 C인 X⁴는 수소 또는 추가의 치환기를 포함할 수 있고, 이는 바람직하고; 또는

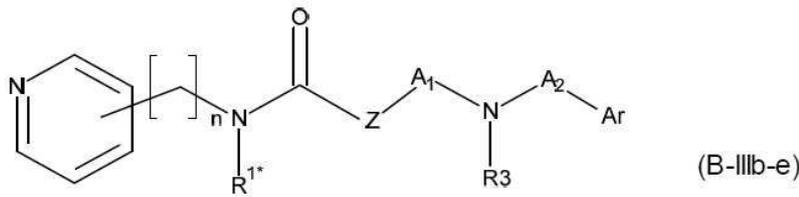


[0518]

[0519] 여기에서 N인 X⁴는 추가의 치환기를 포함할 수 있다.

[0520] 구현예 B-3b-e:

[0521] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-3b-e)는 화학식 (B-IIIb-e)에 따른 화합물에 관한 것이다:



[0522]

[0523] 여기에서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고; R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 구현예에서 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 대하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 피리디닐 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의, 상기 정의된 바와 같은 추가의 치환기를 포함할 수 있고, 및

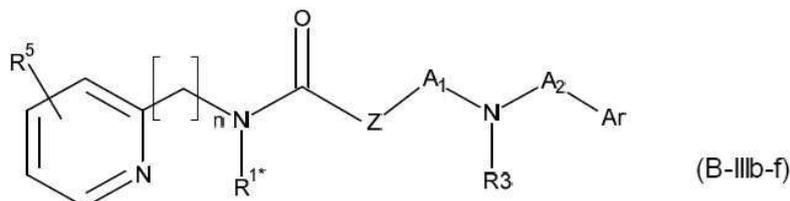
[0524] R³, A¹, A² 및 Ar은 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 Z



는 화학식 (A-I)에 정의된 바와 같은, 그리고 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h 중의 어느 하나에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 (A-I) 및 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 5원 고리를 의미한다.

[0525] 구현예 B-3b-f:

[0526] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-3b-f)는 화학식 (B-IIIb-f)에 따른 화합물에 관한 것이다:



[0527]

[0528] 여기에서 n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 예컨대 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이고, R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 상기 구현예에서 정의된 바와 같은, 특히 화학식 (I)에 대하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[0529] 여기에서 R⁵는 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개의 선택적인 치환기를 나타내고, 이는 독립적으로

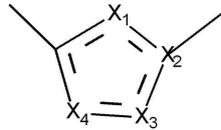
[0530] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F,

- [0531] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 C₁-C₃-알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸 또는 트리플루오로메틸,
- [0532] - 하이드록시,
- [0533] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택될 수 있고;

[0534] 바람직하게는, R⁵는

- [0535] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F, 및
- [0536] - C₁-C₃-알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고; 및

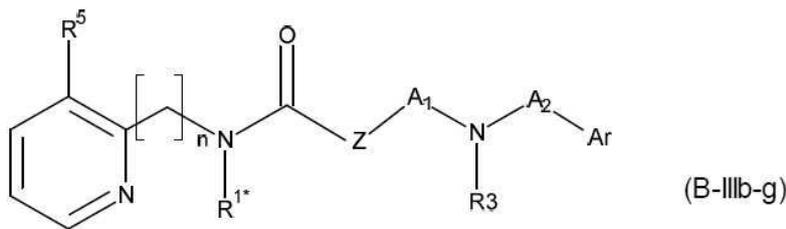
[0537] R³, A¹, A² 및 Ar은 본원에 기재된 구현에 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 Z



는 화학식 (A-I) 에 정의된 바와 같은, 그리고 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 (A-I) 및 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 5원 고리를 의미한다.

[0538] 구현예 B-3b-g:

[0539] 본 발명의 또 다른 매우 특히 바람직한 구현예 (B-3b-g)는 화학식 (B-IIIb-g)에 따른 화합물에 관한 것이다:



[0540]

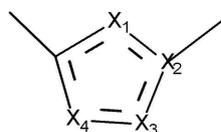
[0541] 여기에서 n 및 R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨)는 구현예 B-3b-f에 대하여 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 R⁵는

- [0542] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F,
- [0543] - 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 C₁-C₃-알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸 또는 트리플루오로메틸,
- [0544] - 하이드록시,
- [0545] - 알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택되고,

[0546] 보다 바람직하게는, R⁵는

- [0547] - 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 F, 보다 바람직하게는 F, 및
- [0548] - C₁-C₃-알킬, 예컨대 바람직하게는 메틸, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고; 및

[0549] R³, A¹, A² 및 Ar은 본원에 기재된 구현에 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 여기에서 Z



는 화학식 (A-I) 에 정의된 바와 같은, 그리고 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 (A-I) 및 구현

예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 5원 고리를 의미한다.

[0550] 화학식 (A-I)에 따른, 그리고 구현예 A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6과 A-6a 내지 A-6h, 및 구현예 B-3b-e, B-3b-f 및 B-3b-g에 정의된 바와 같은 화합물에서, R¹ 및 R² 중의 하나 이상이 그룹 -[CQ]_n (Q = H 또는 C₁-C₄-알킬)을 포함하는, 사이클릭 그룹 "Cycl"로 치환된 선형, 분지형 또는 환형 알킬 그룹인 것이 추가로 매우 특히 바람직하며, 그 결과 생성된 알킬-잔기는

[0551] 바람직하게는

- [0552] - 메틸렌,
- [0553] - 에탄-1,2-디일,
- [0554] - 에탄-1,1-디일,
- [0555] - 프로판-1,3-디일,
- [0556] - 프로판-1,1-디일,
- [0557] - 프로판-1,2-디일, 및
- [0558] - 프로판-2,2-디일,

[0559] 로부터 선택된, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알칸디일 그룹이고; 또는

[0560] 바람직하게는

- [0561] - 사이클로프로판, 및
- [0562] - 사이클로hexan

[0563] 으로부터 선택된, 상기 정의된 바와 같은 (특히 Q가 C₁-C₄-알킬인 경우) 선택적으로 치환된 사이클로알킬 그룹이고,

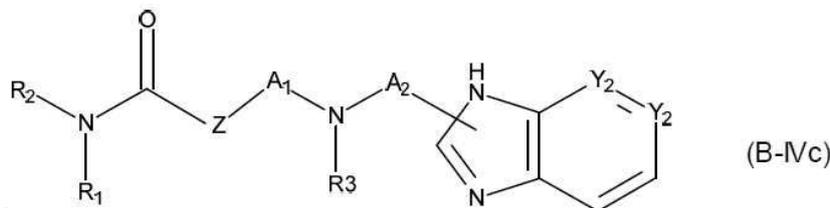
[0564] 이는 추가의 바람직한 구현예에서, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 6원 헤테로아릴인 Cycl과 융합된 비사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0565] 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알칸디일 잔기가 보다 바람직하다. 보다 더 바람직하게는 이러한 선택적으로 치환된 알칸디일 잔기는 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 에탄-1,1-디일 및 프로판-2,2-디일로 이루어진 군 으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 메틸렌 또는 에탄-1,2-디일이고, 가장 바람직하게는 메틸렌이다.

[0566] 상기 언급된 구현예 B-3b-e, B-3b-f 및 B-3b-g 각각에서, R¹ 또는 R² 중의 나머지(R^{1*}로 지정됨), Z, R³, A¹, A² 및 Ar은 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 가질 수 있다.

[0567] 구현예 B-4c:

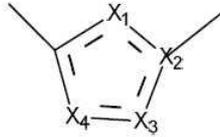
[0568] 또 다른 특히 바람직한 구현예 (B-4c)는 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 특히 화학식 (B-IVc)에 따른 화합물에 관한 것이며:



[0569] 여기서,

- [0571] - Y²는 둘 다 C이고, 또는
- [0572] - 하나의 Y²는 N이고, 다른 하나의 Y²는 C이고,

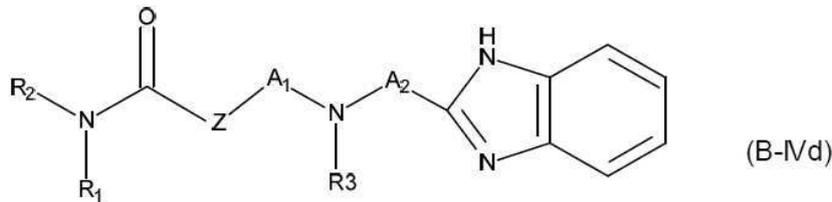
[0573] 여기에서 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 상기 정의된 바와 같이(예를 들어, 상기 R⁴에 대하여 정의된 바와 같은) 1 내지 3개의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 보다 바람직하게는 1개의 치환기를 포함할 수 있고, 여기에서 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있다.



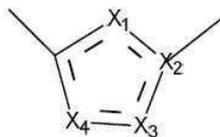
[0574] Z는 화학식 (A-I)에 정의된 바와 같은, 그리고 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 (A-I) 및 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 5원 고리를 의미한다.

[0575] 구현예 B-4d:

[0576] 또 다른 매우 특히 바람직한 구현예 (B-4d)는 화학식 (B-IVd)를 형성하는, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 및 특히 상기 화학식 (B-IVc)에 따른 화합물(여기에서, 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 벤즈이미다졸릴이다)에 관한 것이며,



[0577] 여기에서 벤즈이미다졸릴 고리는 1 내지 3개의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 보다 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은(예를 들어, 상기 R⁴에 대하여 정의된 바와 같은) 1개의 치환기를 포함할 수 있고, 여기에서 R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있고,



[0579] Z는 화학식 (A-I)에 정의된 바와 같은, 그리고 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 (A-I) 및 구현예 A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 5원 고리를 의미한다.

[0580] 상기 언급된 구현예 B-4c 및 B-4d 각각에서, 나머지 치환기 R¹, R², Z, R³, A¹ 및 A²는 본원에 기재된 구현예 중 어느 하나와 관련해서 정의된 바와 같은, 특히 구현예 B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c 및 B-2a-d 뿐만 아니라 상기 B-3b-e, B-3b-f 및 B-3b-g와 관련해서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0581] 본 발명에 따른 화합물, 예컨대 특히 화학식 (A-I)과 (I), 및 구현예 A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 및 A-6a 내지 A-6h 및 구현예 2, 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f, 3b-g, 4, 4a, 4b, 4c 및 4d뿐만 아니라 상기 B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c, B-2a-d, B-3b-e, B-3b-f, B-3b-g, B-4c 및 B-4d에 정의된 바와 같은 화합물에서, A¹ 및 A²가 각각 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알칸디일이고, 동일하거나 상이하며, 독립적으로 선택적으로 치환된

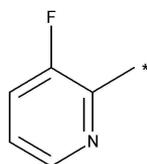
[0582] - 메틸렌, 및

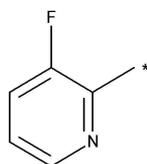
[0583] - 에탄-1,2-디일로부터 선택되고; 또는

[0584] - A¹과 R³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 4원 또는 6원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리, 보다 바람직하게는

4원 고리를 형성하는 것이 추가로 매우 특히 바람직하다. 여기에서, 보다 바람직하게는,

- [0585] - A^1 및 A^2 는 동일하며 메틸렌이고,
- [0586] - A^1 및 A^2 는 동일하며 에탄-1,2-디일이고,
- [0587] - A^1 은 메틸렌, A^2 는 에탄-1,2-디일이고,
- [0588] - A^1 은 에탄-1,2-디일이고, A^2 는 메틸렌이고,
- [0589] - A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 지방족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리, 바람직하게는 4원 고리를 형성하고, A^2 는 메틸렌이고, 또는
- [0590] - A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 지방족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리, 바람직하게는 4원 고리를 형성하고, A^2 는 에탄-1,2-디일이고; 보다 바람직하게는
- [0591] - A^1 및 A^2 는 동일하며 에탄-1,2-디일이고,
- [0592] - A^1 은 에탄-1,2-디일이고, A^2 는 메틸렌이고, 또는
- [0593] - A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, A^2 는 에탄-1,2-디일이고; 보다 더 바람직하게는
- [0594] - A^1 및 A^2 는 동일하며 에탄-1,2-디일이고, 또는
- [0595] - A^1 은 에탄-1,2-디일이고, A^2 는 메틸렌이다.
- [0596] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 바람직한 구현예에서, 개별적인 치환기는 각각의 경우, 다음의 정의를 갖는다:
- [0597] 1. a) X^1 이 0를 의미하고, X^3 이 N을 의미하고, X^2 및 X^4 가 C를 의미하고/하거나,
- [0598] b) X^1 이 N을 의미하고, X^3 이 0를 의미하고, X^2 및 X^4 가 C를 의미하고/하거나,
- [0599] c) X^1 이 N을 의미하고, X^3 이 S를 의미하고, X^2 및 X^4 가 C를 의미하고/하거나,
- [0600] d) X^2 및 X^4 가 N을 의미하고, X^1 및 X^3 중의 하나가 N을 의미하고, 나머지가 C를 의미하고/하거나,
- [0601] e) X^1 및 X^4 가 N을 의미하고, X^2 가 C를 의미하고, X^3 이 0를 의미하고;
- [0602] 구현예 A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g 및 A-6h에 정의된 바와 같은 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴뿐만 아니라 이속사졸릴 및 이소티아졸릴로부터 선택된 헤테로사이클릭 5원 고리가 특히 바람직하다.
- [0603] 2. Y^1 이 수소, 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 C_1 , C_2 또는 C_3 -알킬, 보다 바람직하게는 메틸이다.
- [0604] 3. n이 1이다.
- [0605] 4. Q가 H이다.



- [0606] 5. Cyc1이 화학식  의 그룹(여기에서, *s는 결합 부위를 나타냄)이다.

- [0607] 6. R^1 및 R^2 중의 하나는 R^{1*} 로서 지정되며 수소이고, R^1 또는 R^2 중의 다른 하나는 R^{2*} 로 지정되며 수소 및 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 아릴-치환된 알킬 및 헤테로아릴-치환된 알킬(여기에서, 아릴 및 헤테로아릴 치환기는 각각 상기 정의된 바와 같은 1 내지 3개의 치환기를 포함할 수 있음)로부터 선택된다. R^{2*} 로 지정된 적어도 하나의 R^1 또는 R^2 는 선택적으로 치환된 아릴-메틸 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴-메틸인 것이 특히 바람직하고, 선택적으로 치환된 헤테로아릴-메틸 및 치환된 페닐이 가장 바람직하다.
- [0608] 7. A^1 및 A^2 는 선택적으로 치환된 알칸디일이고, 동일하거나 상이하며 독립적으로
- [0609] - A^1 및 A^2 가 동일하며 메틸렌이고,
- [0610] - A^1 및 A^2 가 동일하며 에탄-1,2-디일이고,
- [0611] - A^1 이 메틸렌이고 A^2 가 에탄-1,2-디일이고,
- [0612] - A^1 이 에탄-1,2-디일이고 A^2 가 메틸렌이고,
- [0613] - A^1 과 R^3 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, A^2 는 메틸렌이고, 또는
- [0614] - A^1 과 R^3 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, A^2 는 에탄-1,2-디일인 것으로부터 선택된다.
- [0615] A^1 이 메틸렌 또는 에탄-1,2-디일이고, A^2 가 에탄-1,2-디일이거나, A^1 및 R^3 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, A^2 가 에탄-1,2-디일인 것이 특히 바람직하다.
- [0616] 8. R^3 이 수소 또는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알킬이거나, A^1 과 R^3 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, 바람직하게는 수소이다.
- [0617] 9. Ar이 상기 정의된 바와 같은 Het-1일 수 있고, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸릴이다.
- [0618] 추가의 바람직한 구현예에서, R^1 및 R^2 는 상이하며, 하나는 수소이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 알킬이다. 보다 바람직하게는, R^1 및 R^2 중의 하나는 수소이고, 다른 하나는 알킬 잔기이며, 이는
- [0619] - 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴 그룹, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 페닐 그룹, 또는
- [0620] - 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로아릴 그룹, 바람직하게는
- [0621] - 선택적으로 치환된 피리디닐 그룹,
- [0622] - 선택적으로 치환된 피리다지닐 그룹,
- [0623] - 선택적으로 치환된 피리미디닐 그룹,
- [0624] - 선택적으로 치환된 피라졸릴 그룹,
- [0625] - 선택적으로 치환된 이미다졸릴 그룹으로 치환된다.
- [0626] 보다 더 바람직하게는, R^1 및 R^2 중의 하나는 수소이고, 다른 하나는 알킬 잔기이고, 이는
- [0627] - 선택적으로 치환된 페닐 그룹,
- [0628] - 선택적으로 치환된 피리디닐 그룹,
- [0629] - 선택적으로 치환된 피리다지닐 그룹,

[0630] - 선택적으로 치환된 피리미디닐 그룹으로 치환된다.

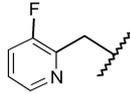
[0631] 여전히 보다 바람직하게는, R¹ 및 R² 중의 하나는 수소이고, 다른 하나는 알킬 잔기이고, 이는

[0632] - 선택적으로 치환된 페닐 그룹, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 치환된 페닐 그룹, 또는

[0633] - 선택적으로 치환된 피리디닐 그룹으로 치환되고,

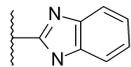
[0634] 여기에서, R¹ 및 R² 중의 하나에 대한 알킬 잔기의 치환기로서 선택적으로 치환된 피리디닐 그룹이 가장 바람직하다.

[0635] 보다 바람직하게는, 할로젠 치환된 피리디닐 그룹, 예컨대 특히 하나의 불소 치환기로 치환된 피리디닐 그룹은



예컨대 특히 화학식 Cc1ccncc1F 에 따른 그룹이 선택된다.

[0636] 상기 정의된 바와 같은 구현예에서, Ar이 비사이클릭 헤테로아릴, 예컨대 특히 벤즈이미다졸, 특히 화학식



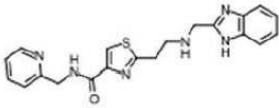
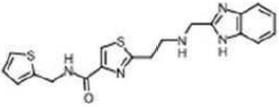
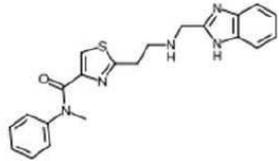
에 따른 벤즈이미다졸-2-일을 의미하는 것이 추가로 바람직하다.

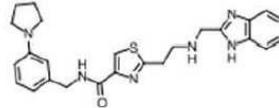
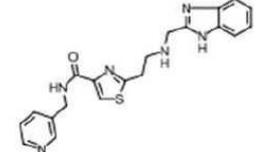
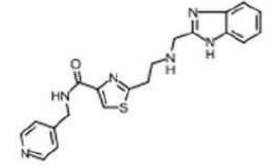
[0637] 본원에서, A¹ 및 A²가 각각 상기 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 알칸디일인 것이 추가로 바람직하며, 예컨대 매우 바람직하게는 A¹ 및 A²가 동일하고 메틸렌이거나, A¹ 및 A²가 동일하고 에탄-1,2-디일이거나, A¹이 메틸렌이고 A²가 에탄-1,2-디일이거나, A¹이 에탄-1,2-디일이고 A²가 메틸렌이거나, 보다 바람직하게는 A¹ 및 A²가 동일하고 에탄-1,2-디일이거나, A¹이 에탄-1,2-디일이고 A²가 메틸렌이거나, A¹과 R³이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 모노사이클릭 고리를 형성하고, A²가 에탄-1,2-디일이다.

[0638] 특히 바람직하게는 본 발명에 따른 화합물은 다음 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:

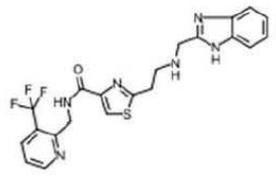
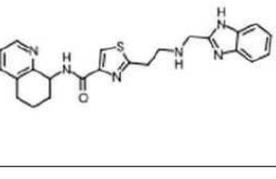
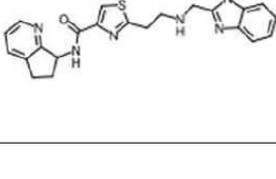
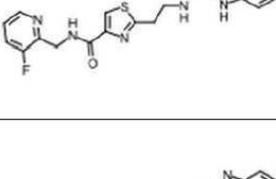
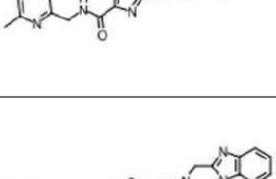
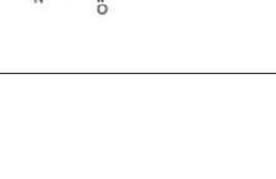
실시예 번호	구조	실시예 번호	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

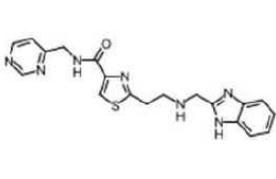
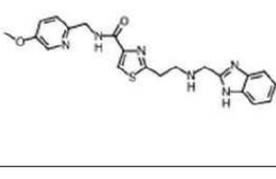
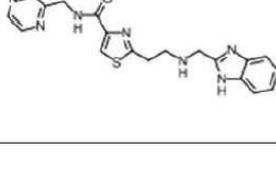
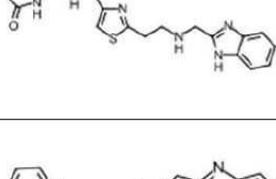
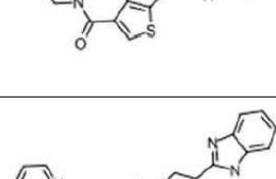
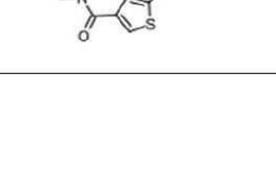
[0639]

실시예 번호	구조
12	
16	
19	

실시예 번호	구조
21	
35	
36	

[0640]

실시예 번호	구조
37	
38	
39	
40	
42	
43	

실시예 번호	구조
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0641]

실시예 번호	구조
54	
55	
56	
57	
58	
59	

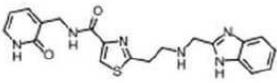
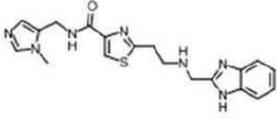
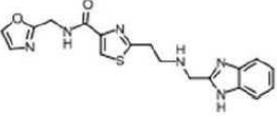
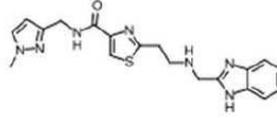
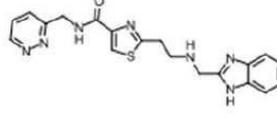
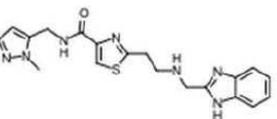
실시예 번호	구조
60	
61	
63	
64	
65	
68	

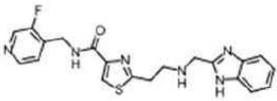
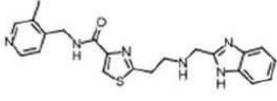
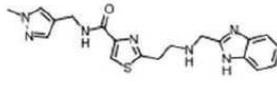
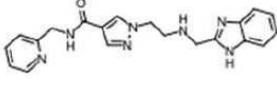
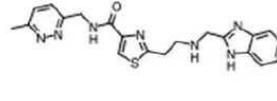
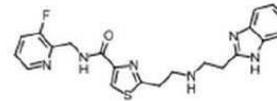
[0642]

실시예 번호	구조
69	
70	
71	
72	
74	
75	

실시예 번호	구조
76	
77	
79	
80	
81	
82	

[0643]

실시예 번호	구조
83	
84	
85	
86	
87	
88	

실시예 번호	구조
89	
90	
91	
92	
93	
94	

[0644]

실시예 번호	구조
95	
96	
97	
98	
99	
100	

실시예 번호	구조
101	
102	
103	
104	
105	
106	

[0645]

실시예 번호	구조
108	
109	
110	
111	
112	
113	

실시예 번호	구조
114	
115	
116	
117	
118	
119	

[0646]

실시예 번호	구조
120	
121	
122	
123	
124	
125	

실시예 번호	구조
126	
127	
128	
129	
131	
132	

[0647]

실시예 번호	구조
134	
135	
136	
137	
138	
139	

실시예 번호	구조
140	
141	
142	
144	
145	
148	

[0648]

실시예 번호	구조
150	
151	
152	
153	
154	
155	

실시예 번호	구조
156	
157	
158	
159	
160	
161	

[0649]

실시예 번호	구조
162	
163	
164	
165	
166	
167	

실시예 번호	구조
169	
170	
171	
173	
174	
175	

[0650]

실시예 번호	구조
176	
177	
178	
179	
180	
181	

실시예 번호	구조
182	
183	
184	
186	
187	
188	

[0651]

실시예 번호	구조
189	
191	
192	
193	
194	
195	

실시예 번호	구조
196	
198	
199	
205	
206	
207	

[0652]

실시예 번호	구조
208	
209	
210	
211	
212	
213	

실시예 번호	구조
214	
215	
218	
219	
220	
223	

[0653]

실시예 번호	구조
249	
250	
251	
252	
253	
255	

실시예 번호	구조
256	
257	
258	
261	
262	
263	

[0655]

실시예 번호	구조
264	
265	
266	
267	
268	
269	

실시예 번호	구조
270	
271	
272	
273	
274	
275	

[0656]

실시예 번호	구조
276	
277	
278	

실시예 번호	구조
279	
280	

[0657]

[0658]

Cycl이 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 헤테로아릴인, 화학식 (A-II)에 따른 화합물, 예컨대 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 및 280의 화합물이 보다 바람직하다.

[0659]

Cycl이 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 6원 헤테로아릴인, 화학식 (A-II)에 따른 화합물, 예컨대 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 및 280의 화합물이 보다 바람직하다.

[0660]

Cycl이 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 피리디닐 그룹인, 화학식 (A-II)에 따른 화합물, 예컨대 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 및 280의 화합물이 보다 바람직하다.

- [0661] Cyc1이 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 피리디닐 그룹이며,
- [0662] 실시예 126, 127, 128, 137, 141, 171, 173, 206, 207, 208, 223, 226, 227, 228, 230, 233, 236, 239, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273과 같은, 옥사졸릴 고리를 형성하는 (A-6-b)에 따른 5-원 헤테로사이클릭 고리를 가지고; 및/또는
- [0663] 실시예 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 176, 177, 179, 180, 184, 186, 189, 193, 194, 195, 196, 199, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 231, 242, 243, 274, 275, 276과 같은, 티아졸릴 고리를 형성하는 (A-6-c)에 따른 5원 헤테로사이클릭 고리를 가지고; 및/또는
- [0664] 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 280과 같은, 이숙사졸릴 또는 이소티아졸릴 고리를 형성하는 (A-6-g) 및/또는 (A-6-h)에 따른 5원 헤테로사이클릭 고리를 가지고; 및/또는
- [0665] 실시예 169, 170, 181, 277과 같은, 트리아졸릴 고리를 형성하는 (A-6-e) 및/또는 (A-6-f)에 따른 5원 헤테로사이클릭 고리를 가지는, 화학식 (A-II)에 따른 화합물이 보다 바람직하다.
- [0666] 추가로, R^1/R^2 중 하나가 불소 치환된 피리디닐 그룹인 화합물, 예컨대 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 40, 94, 112, 113, 114, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 169, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 193, 196, 199, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 218, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279 및 280의 화합물이 바람직하다.
- [0667] 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 적절한 음이온, 예컨대 카복실레이트, 설포네이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 포스페이트, 타트레이트, 메탄 설포네이트, 하이드록시에탄 설포네이트, 글리시네이트, 말레에이트, 프로피오네이트, 푸마레이트, 톨루엔 설포네이트, 벤젠 설포네이트, 트로플루오로아세테이트, 나프탈렌 디설포네이트-1,5, 살리실레이트, 벤조에이트, 락테이트, 말산의 염, 3-하이드록시-2-나프토산-2의 염, 시트레이트 및 아세테이트를 포함한다.
- [0668] 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 적절한 약제학적으로 허용 가능한 염기와 염, 예컨대 예를 들어 알칼리성 또는 알칼리토 하이드록사이드와의 염, 예컨대 NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ 등, 아민 화합물, 예컨대 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디소프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민, N-메틸피페리딘, 2-아미노-2-메틸-프로판올-(1), 2-아미노-2-메틸-프로판디올-(1,3), 2-아미노-2-하이드록실-메틸-프로판디올-(1,3)(TRIS) 등을 추가로 포함한다.
- [0669] 그것들의 구조에 따라, 본 발명에 따른 화합물은 비대칭 탄소 원자의 존재하에 입체 이성질체(거울상 이성질체, 부분입체 이성질체) 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 및 이의 각각의 혼합물의 용도를 포함한다. 순수한 거울상 이성질체 형태는 광학 분할의 통상적인 공정에 의해서, 예컨대 광학 활성 화합물과의 반응에 의한 이의 부분입체 이성질체의 분별 결정에 의해서 선택적으로 얻어질 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 호변 이성질체 형태로 발생할 수 있으므로, 본 발명은 모든 호변 이성질체 형태의 용도를 포함한다.
- [0670] 본 발명에 따라 제공되는 화합물은 다양한 가능한 이성질체 형태, 특히 예를 들어, E- 및 Z-, syn 및 anti뿐만 아니라, 광학 이성질체와 같은 입체 이성질체, 의 혼합물로 존재할 수 있다. E-이성질체 및 또한 Z-이성질체뿐만 아니라 광학 이성질체 및 이들 이성질체의 어떠한 혼합물 또한 청구된다.
- [0671] 본 발명의 신규한 화합물은 무정형, 결정형 또는 부분적인 결정형 형태로 존재할 수 있거나, 수화물로서 존재할 수도 있다.
- [0672] 상기 정의된 바와 같은 화학식 (A-I)에 따른 신규한 화합물 및 이의 추가 구현에는 놀랍게도, 페로포르틴 억제제로서 작용하는 것으로 밝혀져, 의약, 예컨대 특히 페로포르틴 억제제로서 사용하기에 적합하다.
- [0673] 상기 이미 설명된 바와 같이, 페로포르틴은 철 수송 단백질로, 이는 장을 통하여 방출된 철분의 흡수 및 그것의 혈액 순환으로의 이동으로, 철을 적절한 조직과 기관에 전달하도록 한다. 페로포르틴의 불활성화 또는 억제는 철의 방출(export)을 불가능하게 하여, 장내 철분 흡수를 감소시킨다. 따라서, 본 발명의 의미에서 페로포르틴

억제는 세포로부터 혈액 순환으로의 철분 수송의 억제 및 장에서의 철분 흡수의 억제를 포함한다. 여기에서, 철 수송 및/또는 철 환류(reflux)의 억제는 예를 들어, 페로포르틴의 철 수송 활성의 억제 및 이에 따른 철 환류의 억제, 내재화 촉발, 페로포르틴의 분해 및/또는 감소를 포함하는 상이한 방식의 메커니즘에 의하여, 헵시딘 작용제, 즉 헵시딘과 경쟁하는 화합물 또는 헵시딘이 페로포르틴에 결합하는 것을 억제하는 화합물을 투여하는 것에 의하여 영향을 받을 수 있다.

- [0674] 페로포르틴 억제는 하기 실시예에 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 철 반응 검정(BLAzer-검정)에서 페로포르틴 매개성 철 수송 활성의 억제를 측정함으로써 결정될 수 있다. 추가로, 페로포르틴 억제는 각각 하기 실시예에 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 페로포르틴 내재화 및 분해 검정(Ferroportin Internalization and Degradation Assay, FACS)에서 페로포르틴 내재화 및/또는 분해를 측정함으로써, 또는 페로포르틴 유비퀴틴화 및 분해를 검사함으로써 결정될 수 있다. 추가로, 페로포르틴 억제는 예를 들어, 하기 실시예에 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 헵시딘 내재화 검정(Hepcidin Internalization Assay, J774)에서 페로포르틴에 대한 헵시딘 결합능을 결정함으로써, 헵시딘 작용제로서의 활성을 측정하여 결정될 수 있다. 추가로, 페로포르틴 억제는 예를 들어, 아래 실시예에서 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 생물물리학적 페로포르틴-헵시딘 결합 검정(Hep Bind FP)에서 페로포르틴에 대한 헵시딘 결합의 억제를 확인함으로써 결정될 수 있다. 추가로, 페로포르틴 억제는 예를 들어, 아래 실시예에서 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같은, 철 유출(efflux)의 억제를 측정하기 위한 시험법을 사용하여, 페로포르틴을 통한 철분의 방출을 차단하는 이의 능력에 대하여 화합물의 활성을 결정함으로써 결정될 수 있다.
- [0675] 따라서, 본 발명의 의미에서 페로포르틴 억제는 특히 하기에 나타난 전술한 시험 방법 중 적어도 하나에서 페로포르틴 억제 활성을 나타내는 것으로 정의될 수 있다:
- [0676] 철 반응 검정(Blazer Assay)에서 페로포르틴 매개성 철 수송 활성의 억제: 100 이하(≤ 100), 바람직하게는 50 이하(≤ 50), 보다 바람직하게는 50 미만(< 50)의 IC_{50} 값[μm].
- [0677] 페로포르틴 내재화 및 분해 검정(FACS): 100 이하(≤ 100), 바람직하게는 50 이하(≤ 50), 보다 바람직하게는 50 미만(< 50)의 EC_{50} 값[μm].
- [0678] 페로포르틴 유비퀴틴화 및 분해: "+ 헵시딘과 유사", "+/- 중간 효과" 및 "+/+/- 더 강한 매개 효과"의 웨스턴 블롯(Western blot)에서 가지적으로 검사된 효과, 효과 "+" 또는 "+/+/-"가 바람직하고, 효과 "+"가 가장 바람직하다.
- [0679] 헵시딘 내재화 검정(J774): 100 이하(≤ 100), 바람직하게는 50 이하(≤ 50), 보다 바람직하게는 50 미만(< 50)의 IC_{50} 값.
- [0680] 생물물리학적 페로포르틴-헵시딘 결합 검정: 100 이하(≤ 100), 바람직하게는 50 이하(≤ 50), 보다 바람직하게는 50 미만(< 50)의 IC_{50} 값.
- [0681] 이온 유출의 억제: 100 이하(≤ 100), 바람직하게는 50 이하(≤ 50), 보다 바람직하게는 50 미만(< 50)의 IC_{50} 값.
- [0682] 페로포르틴 억제는 하기 실시예에 보다 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 생체 내(*in vivo*) 모델에서 추가로 결정될 수 있다. 적절한 생체 내 모델은 예를 들어, 혈청 철분 감소의 측정을 통한 비감작 마우스(naive mouse)에서의 저철혈증(hypoferremia)의 검사; 혈청 철분 억제의 측정을 통한 빈혈 랫트에서의 철분 흡수의 예방 검사; 혈청 철분 감소의 측정을 통한 $\beta 2$ -저분자글로불린 결핍 마우스에서의 철과잉혈증(hyperferremia)의 교정(correction) 검사; 비장 또는 간에서의 총 철분의 측정을 통한 $\beta 2$ -저분자글로불린 결핍 마우스에서의 철분 과다의 예방 검사; 중간성 β -지중해 빈혈(β -thalassemia intermedia) 마우스 모델에서의 빈혈, 무효조혈 및 철분 과다의 개선 검사를 포함할 수 있다.
- [0683] 페로포르틴 억제제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 특히 아래 실시예에 기재된 바와 같은 방법에 의하여 결정될 수 있다.
- [0684] 상기 추가로 이미 설명된 바와 같이, 페로포르틴 억제는 예를 들어, 페로포르틴을 억제하여 세포로부터 혈액 순환 및 철분 흡수를 위한 철 수송을 차단하는, 철분 흡수의 필수 조절 인자인 헵시딘에 의하여 영향을 받을 수 있다. 추가로, 놀랍게도, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 중 몇몇은 헵시딘 모방체 또는 헵시딘 작용제로서 작용하며, 이는 또한 본 발명의 의미에서 페로포르틴 억제제로 포함됨이 밝혀졌다.

- [0685] 따라서, 본 발명에서 정의된 바와 같은 화합물은 또한 세포로부터 혈액 순환으로의 철 수송의 억제 및 장내 철분 흡수의 억제뿐만 아니라, 헵시딘 모방체 또는 헵시딘 작용제로서 사용하기에도 적합하다.
- [0686] 페로포르틴 억제제로서 본원에서 정의된 바와 같은 화합물의 활성으로 인해, 본 발명의 화합물은 추가로 페로포르틴에 의하여 매개되는 철 수송의 억제에서의 사용에 특히 적합하고, 따라서 철분 수준을 증가시키는 철분 대사 장애, 철분 수준 증가와 관련되거나 이로 인한 질환, 철분 흡수 증가 또는 철분 과다, 예컨대 특히 조직의 철분 과다, 무효조혈과 관련된 질환, 또는 헵시딘 수준 감소로 인한 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기에 특히 적합하다. 추가로, 본 발명의 화합물은 박테리움 비브리오 패혈균과 같은 병원성 미생물에 이용 가능한 철의 양을 제한하여 상기 병원성 미생물에 의해 유발된 감염을 예방 또는 치료함으로써 보조 요법에서 사용하기에 적합하다.
- [0687] 여기에서, 철분 수준의 증가, 철분 흡수의 증가, 철분 과다(예를 들어, 조직의 철분 과다) 또는 무효조혈에 관련되거나 이에 연관되거나 이로 인한 것이거나 이를 일으키는 질환은 지중해 빈혈, 혈색소병증, 예컨대 헤모글로빈 E 질환(Hemoglobin E disease, HbE), 헤모글로빈 H 질환(Hemoglobin H disease, HbH), 혈색소증, 용혈성 빈혈, 예컨대 겸상 적혈구 빈혈(겸상 적혈구 질환) 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈을 포함한다.
- [0688] 철분 수준의 증가, 철분 흡수의 증가, 철분 과다(예를 들어, 조직의 철분 과다)에 관련되거나 이에 연관되거나 이로 인하거나 이를 일으키는 질환은 퇴행성 신경 질환, 예컨대 알츠하이머 병 및 파킨슨 병을 추가로 포함하며, 여기에서 화합물은 조직 또는 세포에서 철의 침착(deposition) 또는 증가를 제한하는 것에 의하여 효과적인 것으로 고려된다.
- [0689] 본 발명의 화합물은 과량의 철 또는 철분 과다로 인한 라디칼, 활성 산소종(ROS) 및 산화성 스트레스의 형성의 예방 및/또는 치료뿐만 아니라, 과량의 철 또는 철분 과다로 인한 심장, 간 및 내분비 손상의 예방 및/또는 치료, 및 추가로 과량의 철 또는 철분 과다로 인하여 촉발된 염증의 예방 및/또는 치료에 사용하기에 더 적합하다.
- [0690] 무효조혈과 연관된 질환은 특히 골수형성이상 증후군(MDS, 골수이형성증) 및 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera)뿐만 아니라, 선천성 적혈구생성이상 빈혈도 포함한다.
- [0691] 추가의 질환, 장애 및/또는 병적 상태는 체내 저장 철분을 감지하는 것과 관련된 유전자, 예컨대 헵시딘(Hamp1), 혈색소증 단백질(HFE), 헤모주벨린(HJV) 및 트랜스페린 수용체 2(TFR2)에서의 돌연변이로 인한 철분 과다, 예컨대 특히 HFE 및 HJV 유전자 돌연변이에 관련된 질환, 만성 용혈 관련 질환, 겸상 적혈구 질환, 적혈구 막 장애, 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나아제 결핍증(G6PD 결핍증), 적혈구생성 포르피린증, 프리드리히 운동실조뿐만 아니라, 철분 과다의 하위그룹, 예컨대 수혈성 철분 과다, 철 중독, 폐 혈철증, 골감소증, 인슐린 저항, 아프리카 철분 과다, 할러보르단 스파즈 질환, 과페리틴혈증, 세룰로플라스민 결핍증, 신생아 혈색소증, 및 알파 지중해 빈혈, 베타 지중해 빈혈 및 델타 지중해 빈혈을 포함하는 지중해 빈혈, 중간성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구 질환 및 골수이형성 증후군을 포함하는 적혈구 장애를 포함한다.
- [0692] 증가된 철 수준과 연관된 추가의 질환 및/또는 장애 및/또는 병적 상태는 실조, 프리드리히 실조, 노화 관련 황반 변성, 노화 관련 백내장, 노화 관련 망막 질환 및 퇴행성 신경질환을 포함하는 철 수준 증가를 동반하는 질환, 예컨대 판토테네이트 키나제-관련 신경변성, 하지불안 증후군 및 헌팅톤 병을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0693] 본 발명의 화합물은 추가로 헵시딘 결핍으로 인한 질환의 예방 및 치료에 사용하기에 적합할 수 있다.
- [0694] 상기한 관점에서, 본 발명의 추가의 목적은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제, 예컨대 특히 상기 정의된 바와 같은 징후, 상태, 장애 또는 질환 중 어느 하나의 예방 및 치료를 위한 약제에 관한 것이다.
- [0695] 본 발명의 추가의 목적은 상기 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물뿐만 아니라, 선택적으로 하나 이상의 약리학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 보조 물질 및/또는 용매를 포함하는 약제학적 조성물 및 약제에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 상기 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물뿐만 아니라, 선택적으로 하나 이상의 추가의 약제학적으로 유효한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제에 관한 것이다. 상기 약제학적 조성물은 예를 들어, 99중량% 까지 또는 90중량% 까지 또는 80중량% 까지 또는 70중량% 까지의 본 발명의 화합물을 함유하고, 나머지는 각각 약리학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 보조제 및/또는 용매 및/또는 선택적으로 추가의 약제학적 활성 화합물로 형성된다.

- [0696] 여기에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조 물질 또는 용매는 약제학적 목적을 위해, 특히 고형 약제 제형을 위해 관례상 사용되므로, 다양한 유기 또는 무기 담체 및/또는 보조 물질을 포함하는 통상적인 약제학적 담체, 보조 물질 또는 용매이다. 예로는 부형제, 예컨대 설탕, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘, 탄산칼슘; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리프로필 피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴리에틸렌 글리콜, 사카로스, 전분; 붕해제, 예컨대 전분, 가수분해 전분, 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스의 칼슘 염, 하이드록시프로필 전분, 나트륨 글리콜 전분, 중탄산나트륨, 인산칼슘, 시트르산칼슘; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 활석, 나트륨 라우릴설페이트; 향미제, 예컨대 시트르산, 멘톨, 글리신, 오렌지 분말; 보존제, 예컨대 벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 파라벤 (예를 들어, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤); 안정제, 예컨대 시트르산, 시트르산나트륨, 아세트산 및 티트리플렉스 시리즈로부터 유래된 다중카복실산, 예컨대 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA); 현탁제, 예컨대 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 스테아르산알루미늄; 분산제; 희석제, 예컨대 물, 유기 용매; 왁스, 지방 및 오일, 예컨대 밀랍, 코코아 버터; 폴리에틸렌 글리콜; 백색 페트롤라툼(white petrolatum) 등을 포함한다.
- [0697] 액상 약제 제형, 예컨대 용액, 현탁액 및 겔은 액상 담체, 예컨대 물 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 용매를 주로 함유한다. 게다가, 이러한 액상 제형은 또한 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 완충제, 보존제, 습윤제, 젤라틴화제(예를 들어, 메틸셀룰로스), 염료 및/또는 향미제를 함유한다. 조성물은 등장성일 수 있고, 즉 혈액과 동일한 삼투압을 가질 수 있다. 조성물의 등장성은 염화나트륨 및 다른 약제학적으로 허용 가능한 제제, 예컨대 텍스트로스, 말토스, 붕산, 타르타르산나트륨, 프로필렌 글리콜 및 다른 무기 또는 유기 가용성 물질을 사용하여 조정될 수 있다. 액상 조성물의 점도는 약제학적으로 허용 가능한 증점제, 예컨대 메틸셀룰로스에 의하여 조정될 수 있다. 다른 적절한 증점제는 예를 들어, 크산탄검, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카보머 등을 포함한다. 증점제의 바람직한 농도는 선택된 제제에 의존할 것이다.
- [0698] 약제학적으로 허용 가능한 보존제는 액상 조성물의 저장 수명을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 파라벤, 티머osal, 클로로부탄올 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함하는 다수의 보존제가 사용될 수 있음에도 불구하고, 벤질 알코올이 적합할 수 있다.
- [0699] 상기 언급된 약제학적 조성물은 예를 들어, 정맥내, 복막내, 근육내, 질내, 구강내, 경피(percutaneous), 피하, 점막피부, 경구, 직장, 경피(transdermal), 국소, 피내(intradermal), 위내 또는 피부내(intracutaneous) 적용에 적합하고, 예를 들어 환제, 정제, 장용 코팅정, 필름정, 층정(layer tablet), 경구, 피하 또는 피부 투여용 지연 방출 제형(특히 플라스틱로서), 디포우 제형, 드라기(dragee), 좌제, 겔, 살브(salve), 시럽, 과립제, 좌제, 예멸전, 분산제, 마이크로캡슐, 마이크로제형, 나노제형, 리포솜 제형, 캡슐, 장용 코팅 캡슐, 산제, 흡입산제, 미세결정성 제형, 흡입 시럽, 살포제, 드롭제, 점비제(nose drop), 비강 스프레이, 에어로졸, 앰플, 용제, 주스, 현탁제, 주입 용제 또는 주사 용제 등의 형태로 제공된다.
- [0700] 본 발명의 추가의 목적은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물, 예컨대 특히 철분 과다 및 관련 증상의 예방 및 치료용 화합물, 바람직하게는 철 킬레이트 화합물 또는 상기 정의된 바와 같은 상태, 장애 또는 질환의 예방 및 치료용 화합물, 예컨대 특히 지중해 빈혈, 혈액소증, 퇴행성 신경질환(예컨대, 알츠하이머 병 또는 파킨슨 병) 및 관련 증상의 예방 및 치료용 약제학적 활성 화합물을 함유하는 약제 또는 복합 제제(combined preparation)에 관한 것이다.
- [0701] 본 발명의 추가의 목적은 1개 또는 2개의 다른 활성 성분(약물)과의 병용 요법(순차적 사용을 위한 고정 용량 또는 자유 용량 병용)에서의, 상기 정의된 바와 같은 화합물 자체의 용도에 관한 것이다. 이러한 병용 요법은 본 발명의 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물(약제)의 공동 투여(co-administration)를 포함한다. 고정 용량 병용 요법에서의 병용 요법은 고정 용량 제형으로 본 발명의 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물의 공동 투여를 포함한다. 자유 용량 병용 요법에서의 병용 요법은 개별 화합물의 동시 투여에 의해 또는 일정 기간에 걸쳐 분포된 개별 화합물의 순차적 사용에 의해, 각각의 화합물의 자유 용량으로 본 발명의 화합물과 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물의 공동 투여를 포함한다. 적어도 하나의 추가의 약제학적 활성 화합물(약물)은 특히 철분 과다를 감소시키기 위한 약제(예를 들어, Tmprss6-ASO) 또는 철 킬레이터, 특히 커쿠민, SSP-004184, 데페리트린, 데페라시록스, 데페록사민 및/또는 데페리프론, 또는 항산화제, 예컨대 n-아세틸 시스테인, 당뇨병 치료제, 예컨대 GLP-1 수용체 작용제, 항생제, 예컨대 반코마이신(Van) 또는 토브라마이신, 말라리아 치료용 약제, 항암제, 항진균제, 퇴행성 신경질환, 예컨대 알츠하이머 병 및 파킨슨 병의 치료용 약제(예를 들어, 도파민 작용제, 예를 들면, 레보도파), 항바이러스 약제, 예컨대 인터페론- α 또는

리바비린, 또는 면역억제제(사이클로스포린 A 또는 사이클로스포린 A 유도체), 철 보충제, 비타민 보충제, 적혈구 생성 자극제, 항염증 생물제, 항혈전용해제, 스타틴, 혈관수축제 및 근수축 화합물을 포함한다.

[0702] 본 발명의 추가의 목적은 헵시딘의 결핍으로 인한 질환 또는 철분 대사 장애, 예컨대 특히 철분 과다 상태, 예컨대 특히 지중해 빈혈 및 혈색소증 및 본원에 기재된 다른 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 복합제의 용도에 관한 것이다.

[0703] 본 발명의 추가의 목적은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 자체, 또는 수혈을 동반한, 상기 기재된 병용 요법의 용도에 관한 것이다.

[0704] 본 발명에 따른 화합물, 약제 및/또는 복합 제제는 경구, 비경구뿐만 아니라, 정맥내로 투여될 수 있다.

[0705] 이를 위하여, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 환제, 정제, 예컨대 장용 코팅정, 필름정 및 층정, 경구 투여용 지연 방출 제형, 디포우 제형, 드라기, 과립제, 에멀전, 분산제, 마이크로캡슐, 마이크로제형, 나노제형, 리포솜 제형, 캡슐, 예컨대 장용 코팅 캡슐, 산제, 미세결정성 제형, 살포제, 드립제, 앰플, 용제, 현탁제, 주입 용제 또는 주사 용제의 형태로, 또는 흡입에 적합한 제제의 형태로 약제 또는 약제학적 조성물에 제공된다.

[0706] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 화합물은 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다. 이는 예를 들어, 산 저항성 형태로서 또는 pH 의존성 피막과 함께 존재할 수 있다.

[0707] 활성 물질로서의 본 발명의 화합물은 예를 들어, 0.01 mg/kg 체중 내지 500 mg/kg 체중의 단위 용량으로, 예를 들어 1일 1 내지 4회 투여될 수 있다. 그러나, 용량은 환자의 연령, 체중, 상태, 질환의 중증도 또는 투여 유형에 따라 증가되거나 감소될 수 있다.

[0708] 따라서, 본 발명의 추가의 목적은 약제의 제조를 위한, 특히 상기 정의된 바와 같은 어떠한 징후, 상태, 장애 또는 질환의 예방 및 치료를 위한, 특히 경구 또는 비경구 투여를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물, 약제, 조성물 및 복합 제제에 관한 것이다.

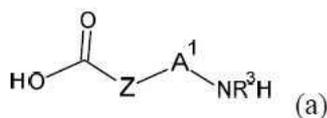
[0709] 본 발명의 추가의 목적은 상기 정의된 바와 같은 예방 및 치료를 위한, 예컨대 특히 철분 수준의 증가 및 특히 철분 과다와 관련되거나 이를 일으키는 철분 대사 장애, 철분 수준 증가 또는 철분 과다에 관한 또는 이로 인한 질환, 철분 수준 증가와 관련되거나 이를 일으키는 철 저장 질환 및 무효 조혈과 관련된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 이를 필요로 하는 환자(인간 또는 동물)에게 상기 정의된 바와 같은 화합물, 약제, 조성물 또는 복합 제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0710] 여기에서, 철분 수준 증가 또는 철분 과다에 관련되거나 이에 연관되거나 이로 인한 것이거나 이를 일으키는 질환은 상기 정의된 바와 같다.

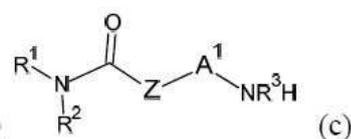
[0711] 본 발명의 추가의 목적은 약제를 제조하기 위한, 특히 상기 정의된 바와 같은 어떠한 징후, 상태, 장애 또는 질환의 예방 및 치료를 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0712] 일반 구조식 (A-I) 및 (I)의 발명에 따른 화합물은 기본적으로 아래 기재된 과정에 의해 일반 절차(일반 도식)에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 목적은 본원에 기재된 바와 같은 일반식 (A-I)의 화합물의 제조과정이며, 이는 다음을 포함한다:

[0713] a) 화학식 (a)의 화합물

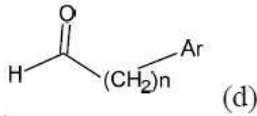


[0714] .
 [0715] 을 화학식 (b) $\text{NH}-\text{R}^1\text{R}^2$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 (c)의 화합물



[0716] 을 수득하고, 및
 [0717] 을 수득하고, 및

[0718] b) 상기 화합물(c)를 화학식 (d)의 화합물

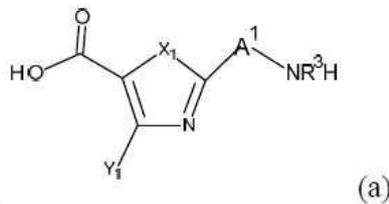


[0719]

[0720] 과 추가로 반응시켜(여기에서, n은 0 내지 7, 바람직하게는 0 내지 5, 바람직하게는 0 내지 1 또는 2임), 화학식 (A-I)의 화합물을 획득하는 것을 포함하며, 여기에서 R^1 , R^2 , Z, A^1 , R^3 및 Ar은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 원칙적으로, 반응 단계의 순서는 선택적이다. 화합물 (a)와 화합물 (d)를 반응시키는 것을 시작으로, 이어서 화합물 (b)와 반응시켜 화학식 (A-I)의 화합물을 획득하는 것이 추가로 가능하다. 다음 실시예에 상세히 나타낸 바와 같이, 추가의 몇 가지 중간 단계가 가능하고, 몇 개의 중간 화합물이 획득된다. 중간 화합물 중 몇몇은 또한 신규한 화합물이고, 이는 본 발명에 포함된다.

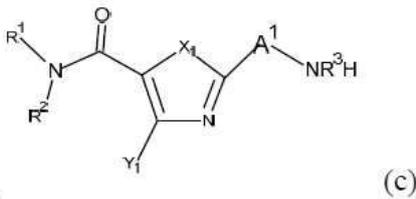
[0721] 본 발명의 추가의 목적은 본원에 기재된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물의 제조 과정이며, 이는

[0722] a) 화학식 (a)의 화합물



[0723]

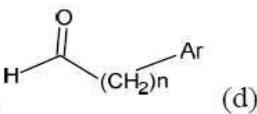
[0724] 을 화학식 (b) $NH-R^1R^2$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 (c)의 화합물



[0725]

[0726] 을 획득하고, 및

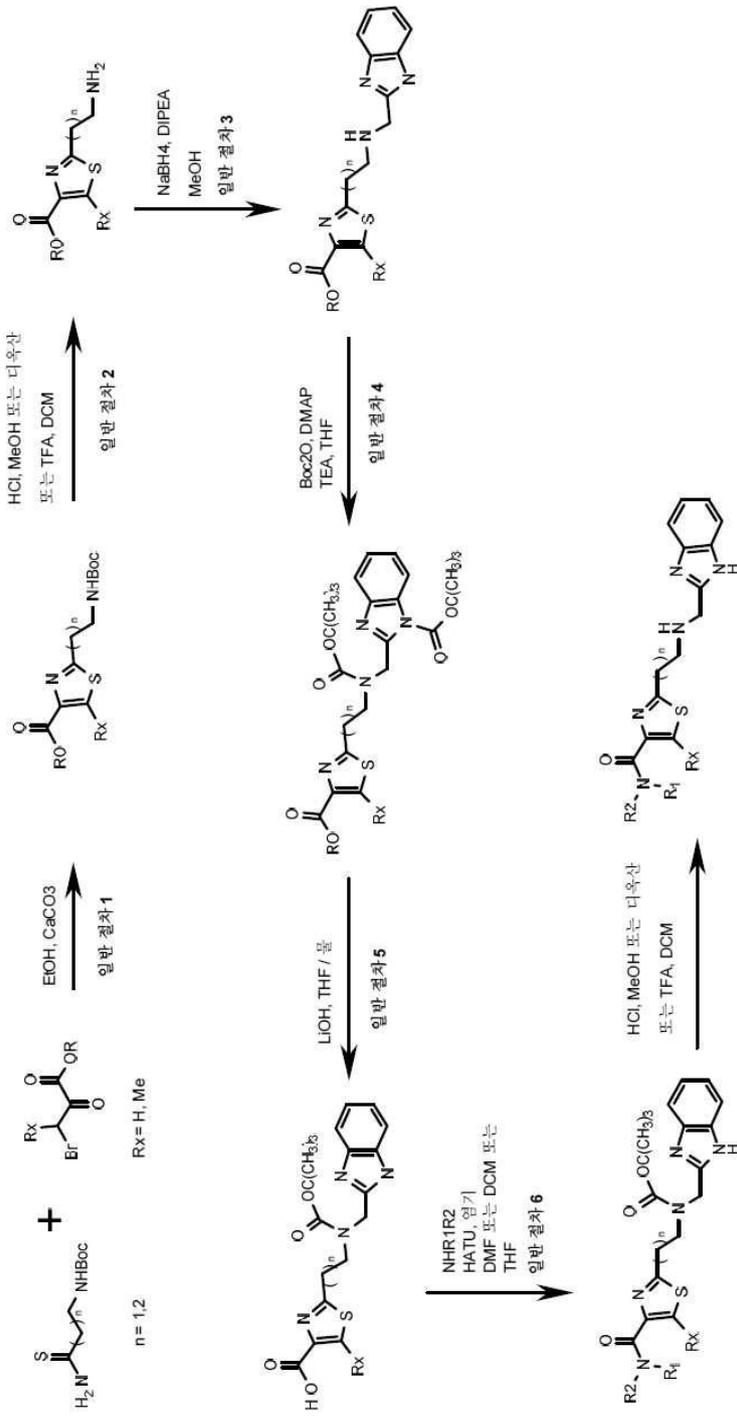
[0727] b) 상기 화합물 (c)를 화학식 (d)의 화합물



[0728]

[0729] 과 추가로 반응시켜(여기에서, n은 0 내지 7, 바람직하게는 0 내지 5, 바람직하게는 0 내지 1 또는 2이다), 화학식 (I)의 화합물을 획득하는 것을 포함하며, 여기에서 X^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , Z, A^1 , R^3 및 Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 원칙적으로, 반응 단계의 순서는 선택적이다. 화합물 (a)와 화합물 (d)를 반응시키는 것을 시작으로, 이어서 화합물 (b)와 반응시켜 화학식 (A-I)의 화합물을 획득하는 것이 추가로 가능하다. 다음 실시예에 상세히 나타낸 바와 같이, 추가의 몇 가지 중간 단계가 가능하고, 몇 개의 중간 화합물이 획득된다. 중간 화합물 중 몇몇은 또한 신규한 화합물이고, 이는 본 발명에 포함된다.

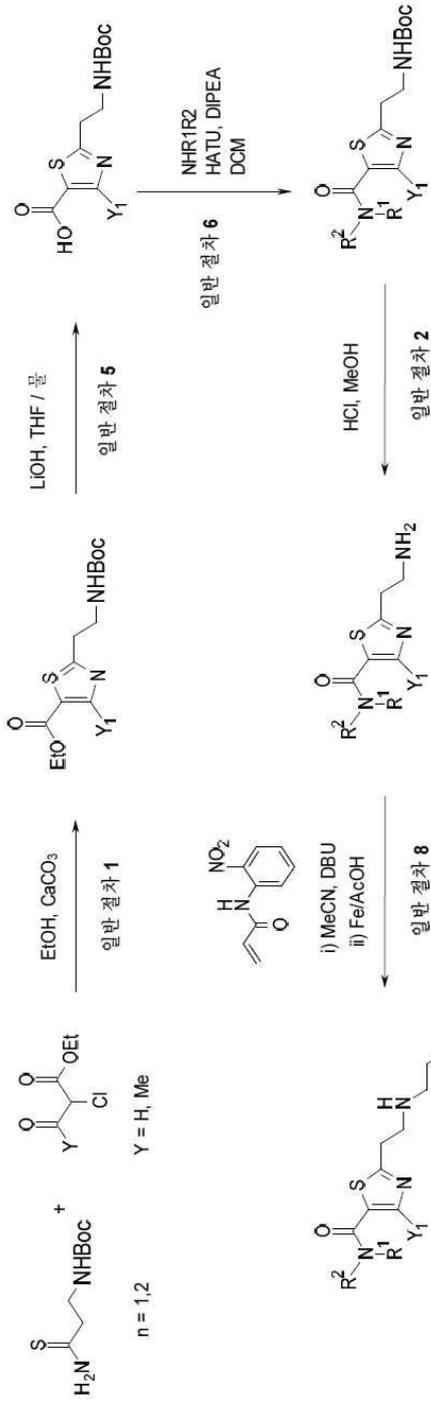
일반 도식 I



여기에서, Rx는 X⁴에 대한 선택적 치환기를 나타내고, Y¹에 해당하며; n은 1과 관련해서 정의된 바와 같은 정수를 나타낸다.

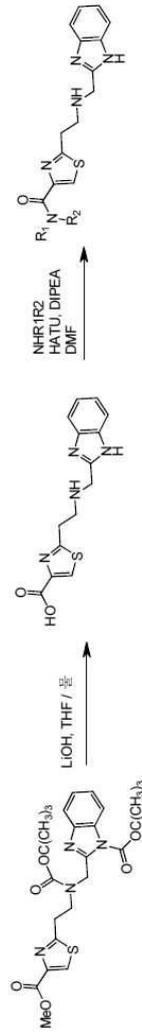
[0730]

일반 도식 I-1

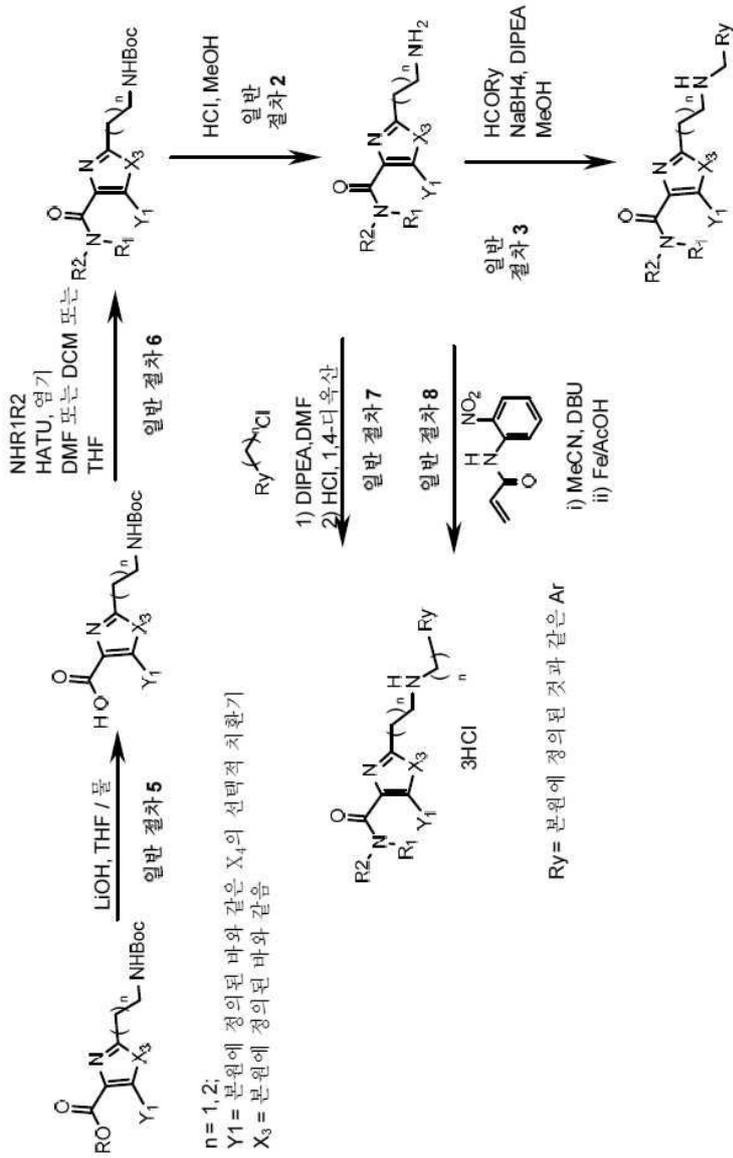


여기에서, Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 2

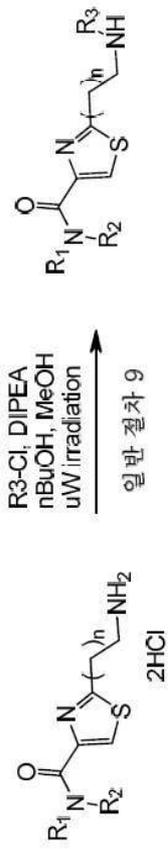


일반 도식 4

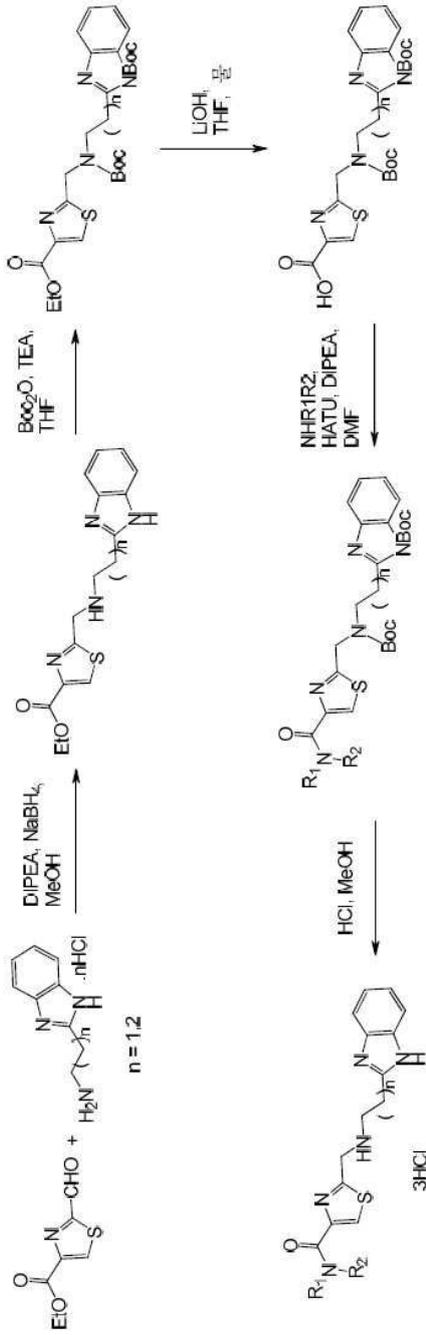


[0732]

일반 도식 6

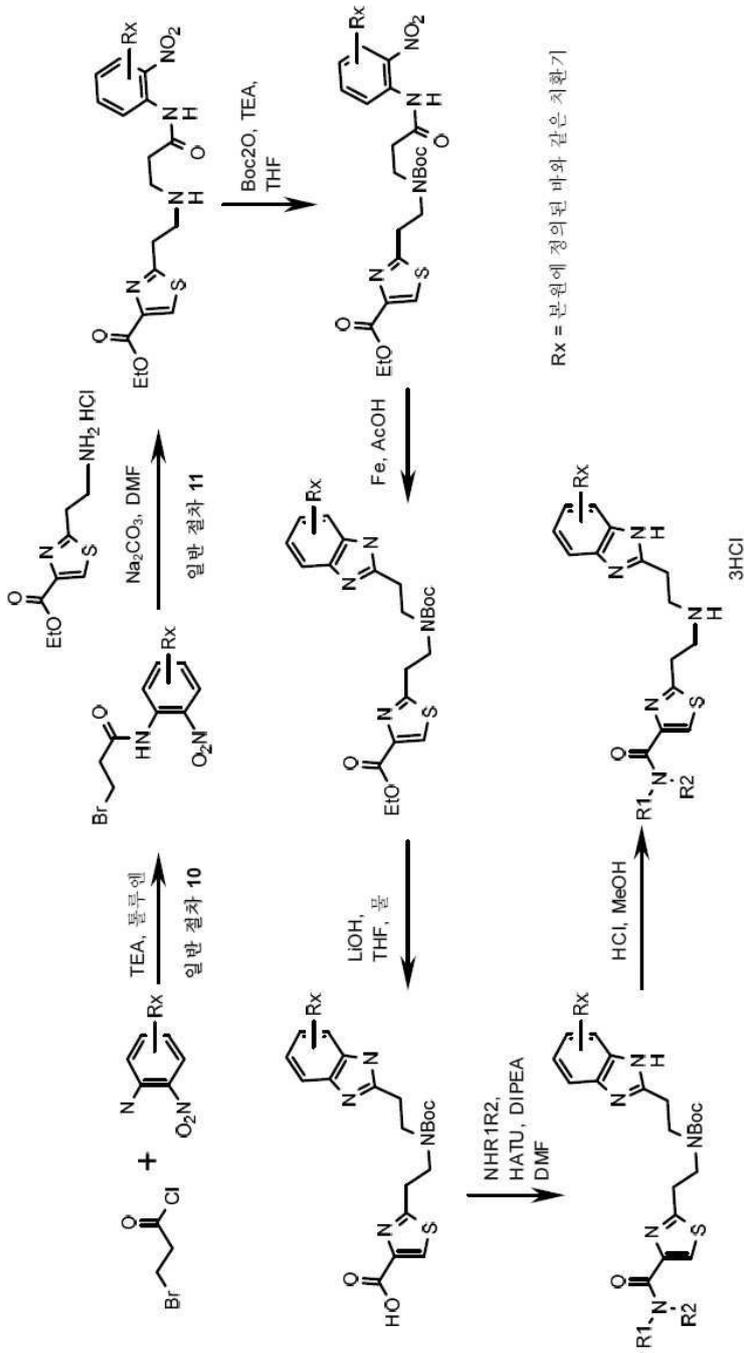


일반 도식 7



[0733]

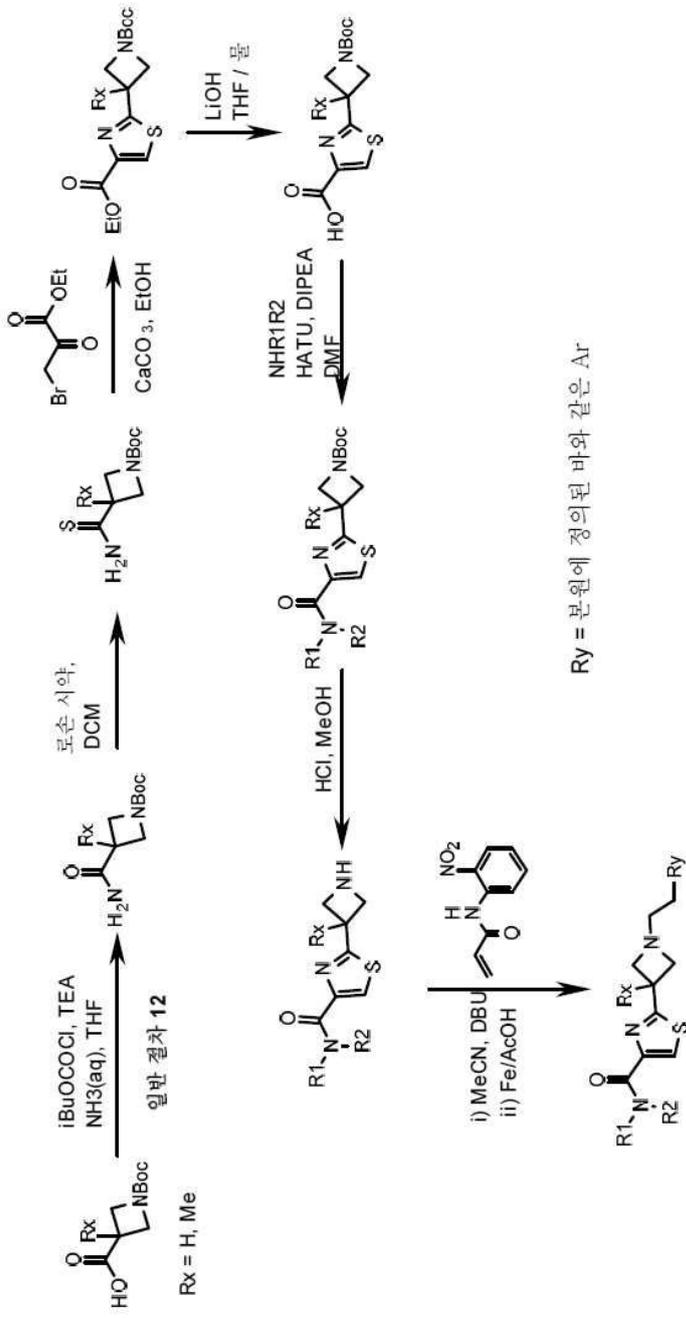
일반 도식 8



여기에서, Rx 는 본원에 정의된 바와 같이 $\text{Ar} = \text{Het-2}$ 에 대한 선택적 치환기 R_1 를 나타낸다.

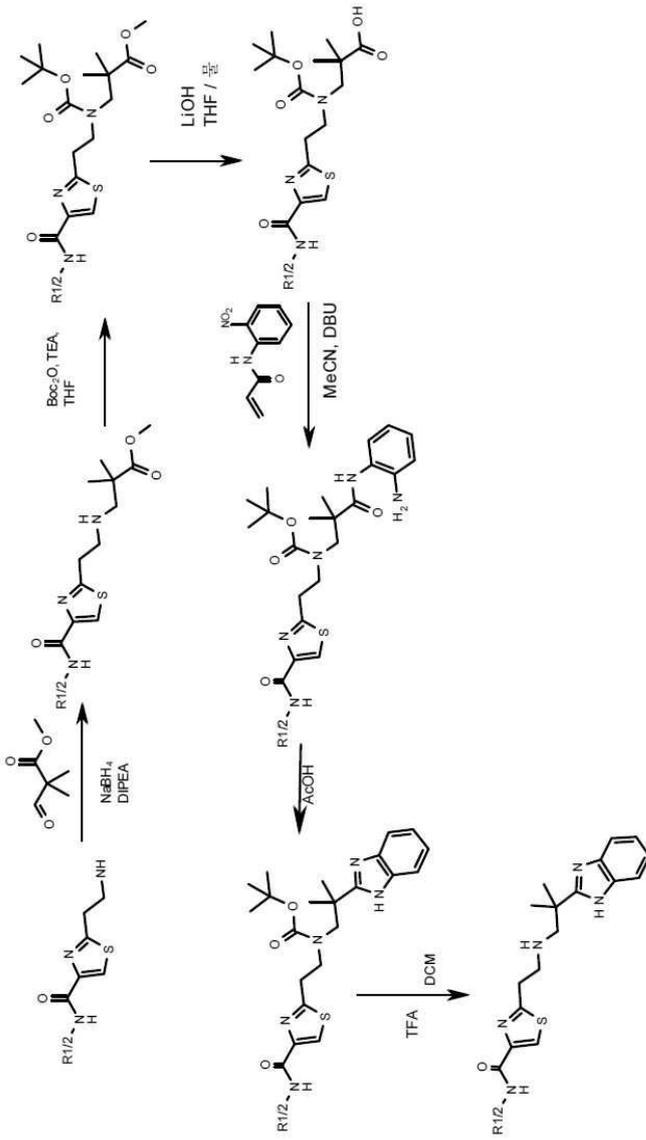
[0734]

일반 도식 9

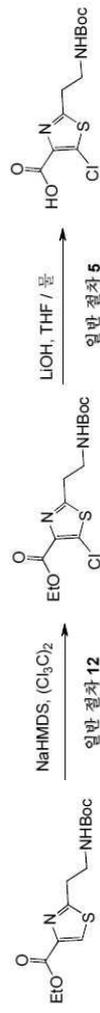


[0735]

일반 도식 10

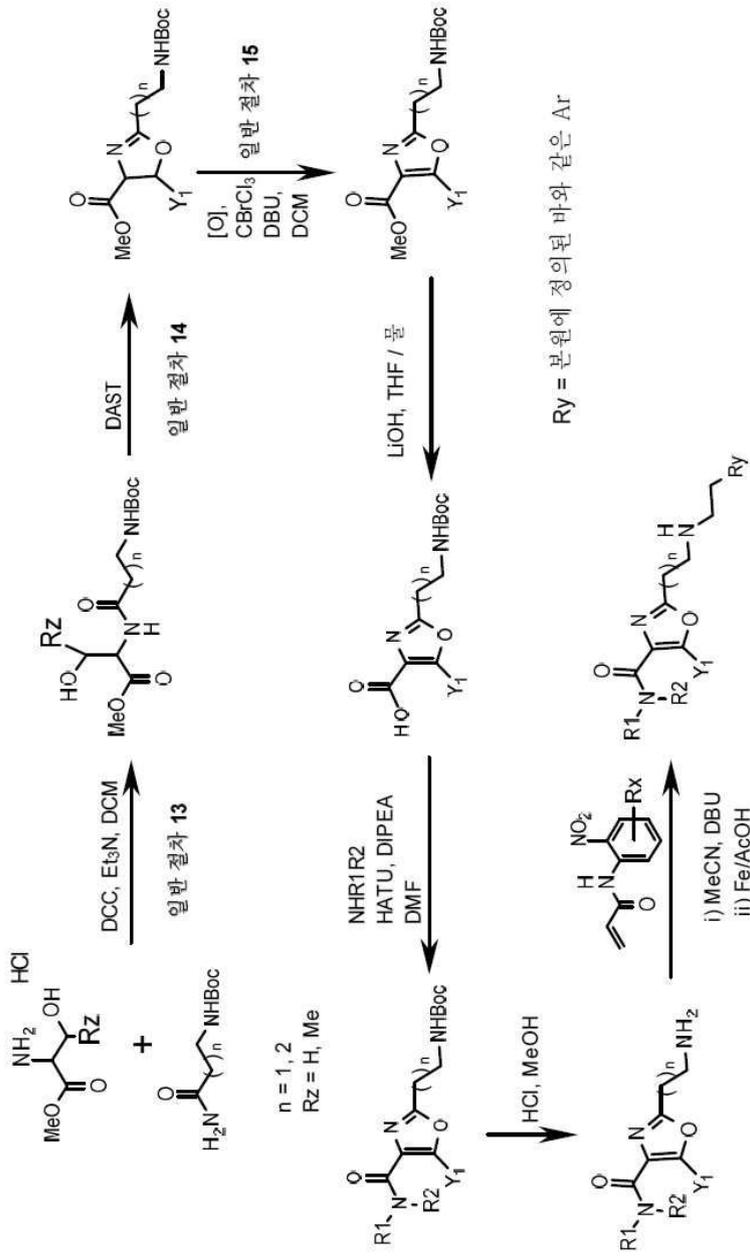


일반 도식 11



[0736]

일반 도식 12

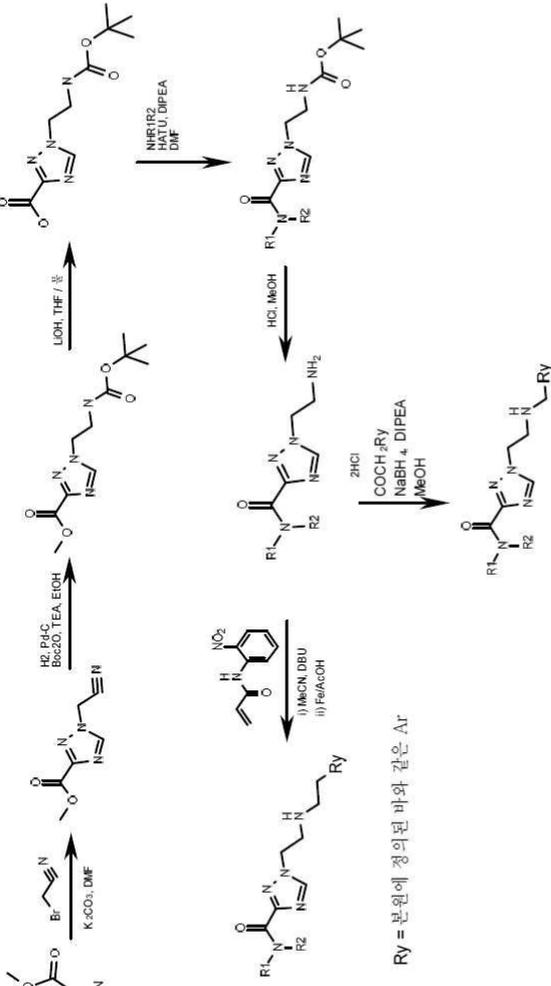


여기에서, Y1은 본원에 정의된 바와 같은 X4에 대한 선택적 치환기를 나타내고;

Rx는 본원에 정의된 바와 같은 페닐에 대한 선택적 치환기를 나타내고;

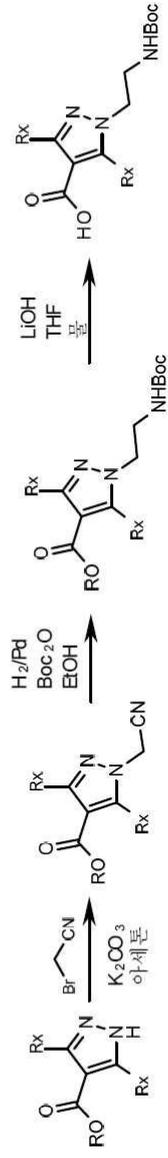
Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 13



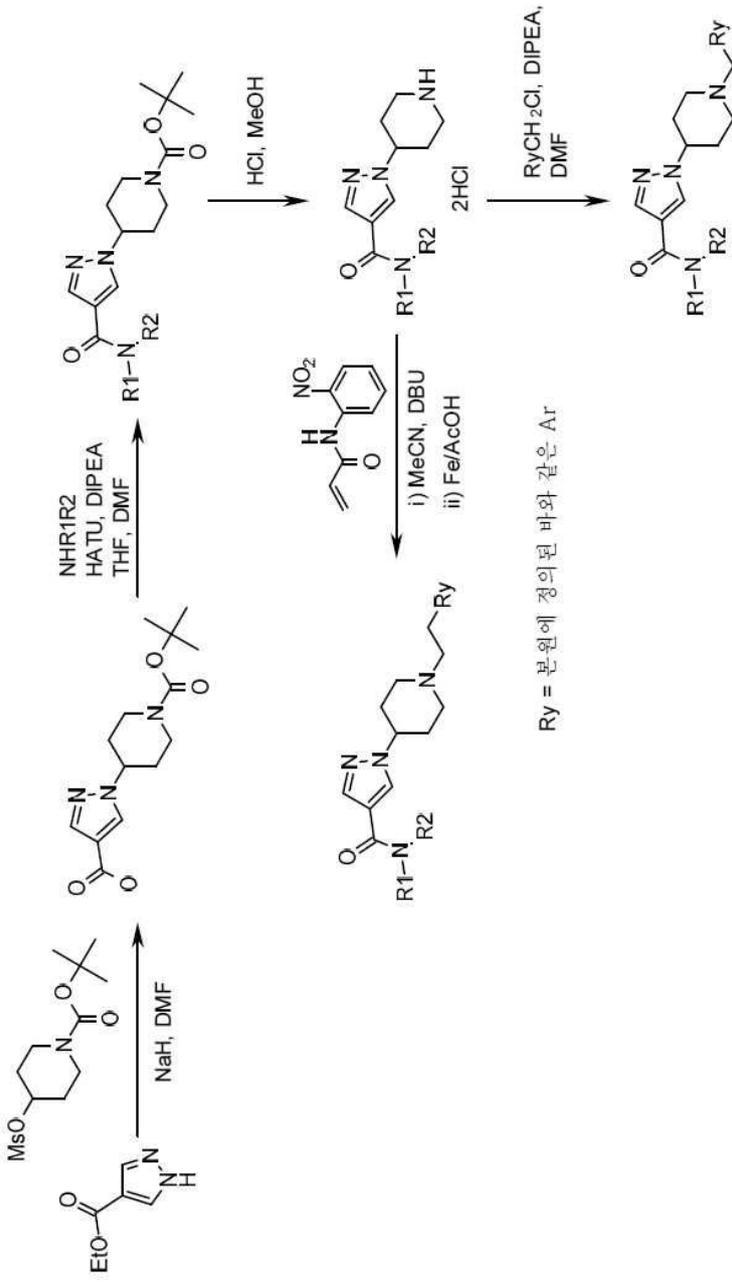
Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 14



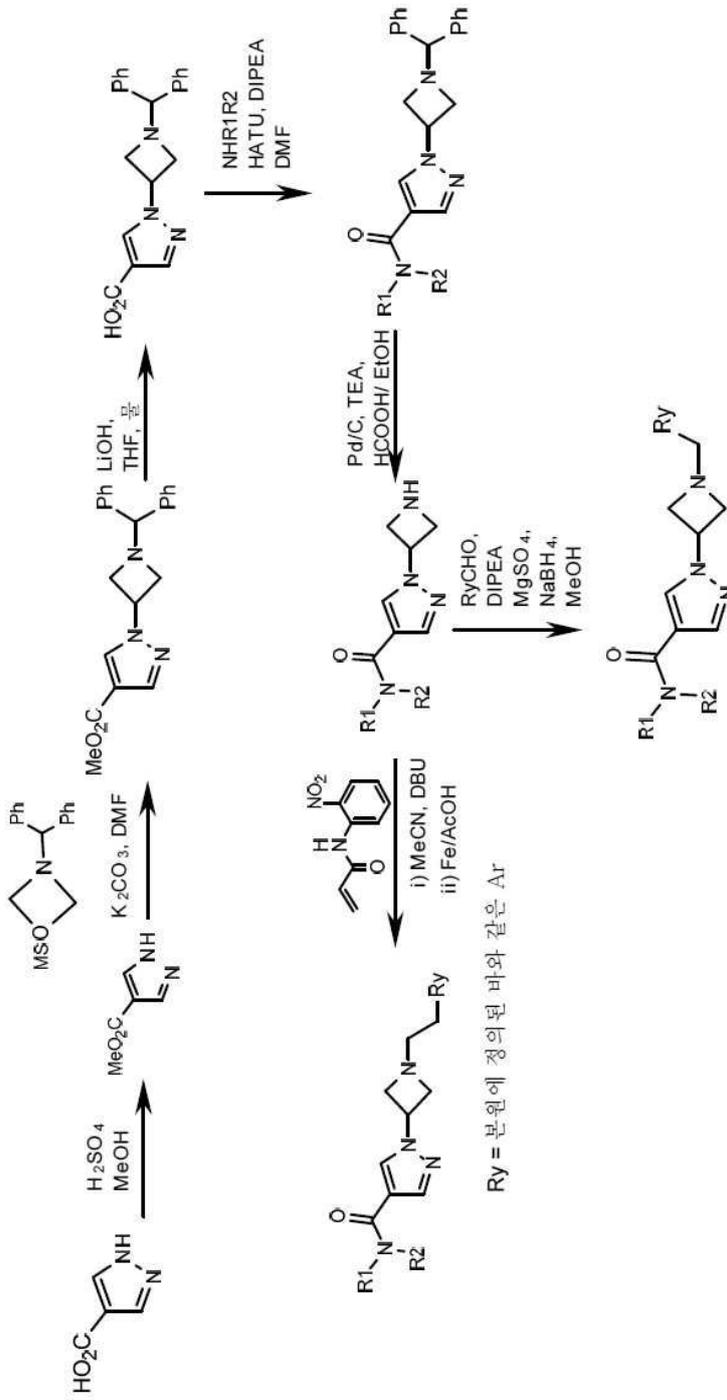
여기에서, Rx는 X1 또는 X4에 대한 선택적 치환기를 나타내고, Y1에 해당한다.

일반 도식 15



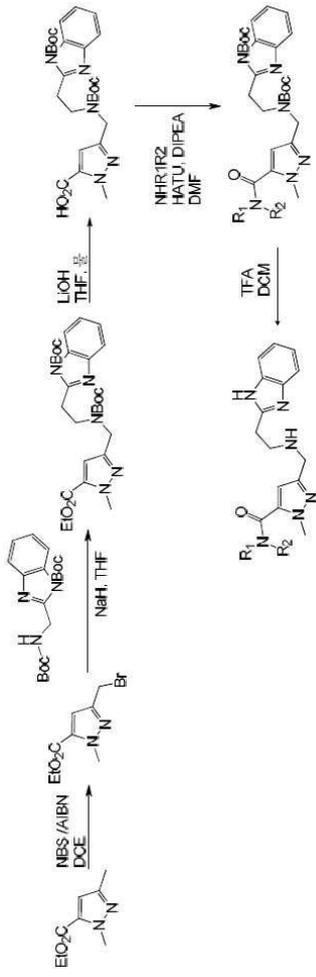
Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 16

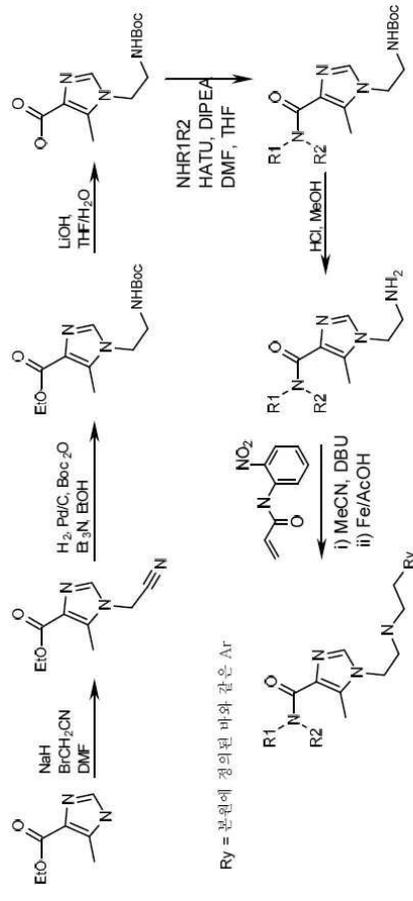


Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 18

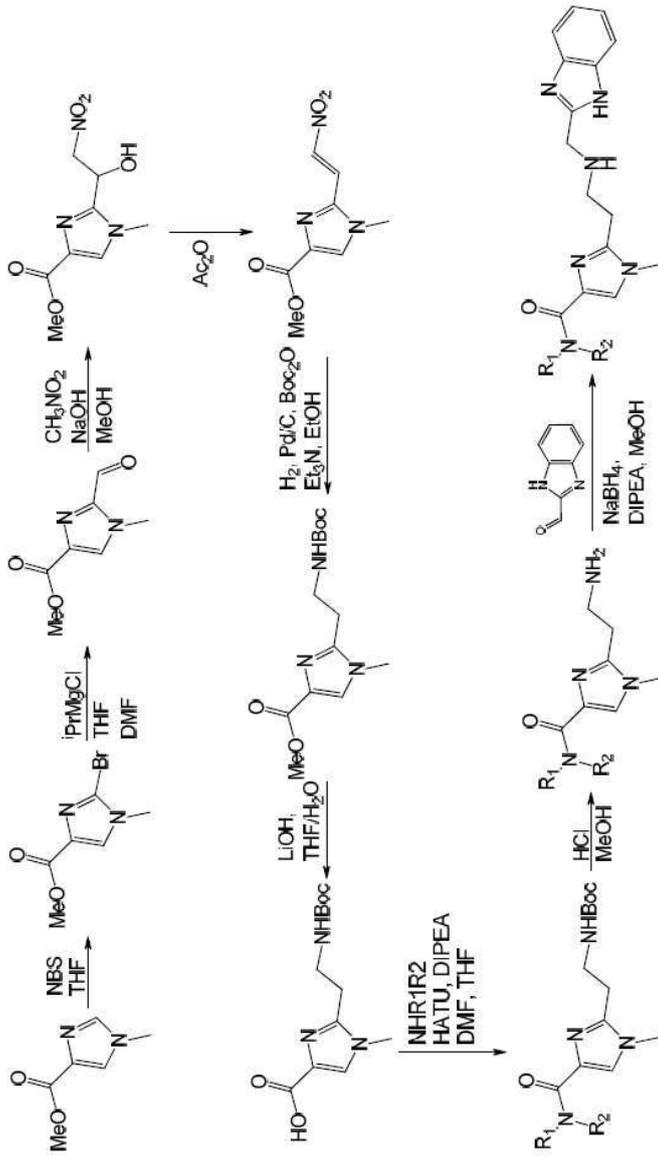


일반 도식 19



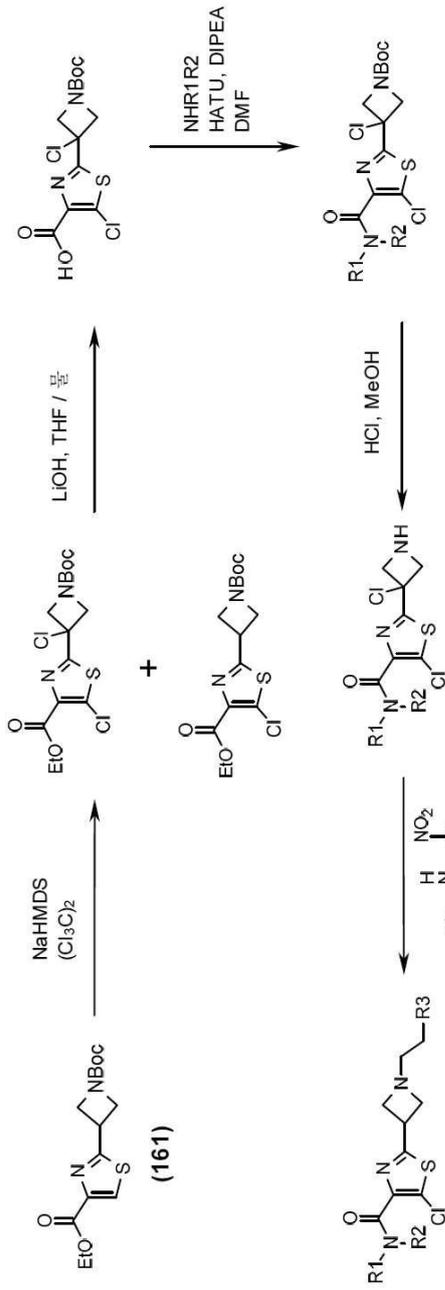
Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 20



[0742]

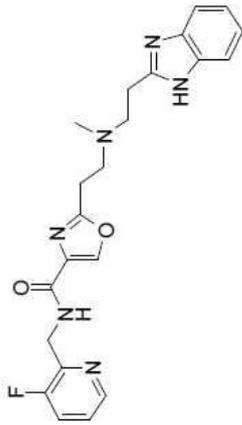
일반 도식 21



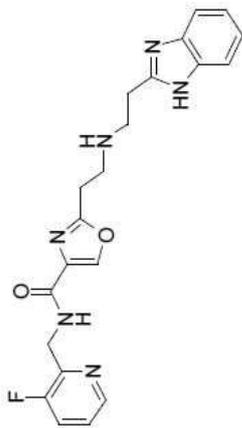
Ry = 본원에 정의된 바와 같은 Ar

- i) MeCN, DBU
- ii) Fe/AcOH

Ry = Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미로 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.



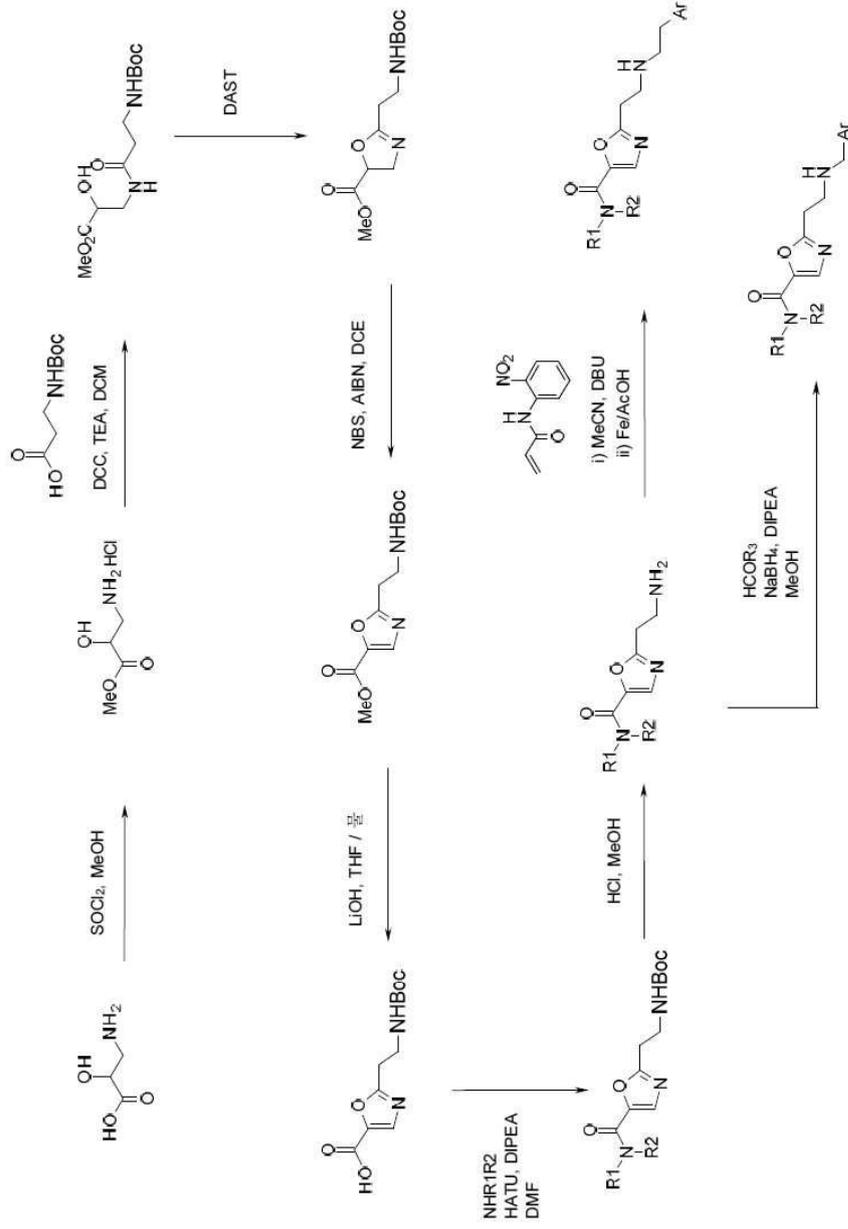
1) TEA, DMF
2) MeI



일반 도식 23

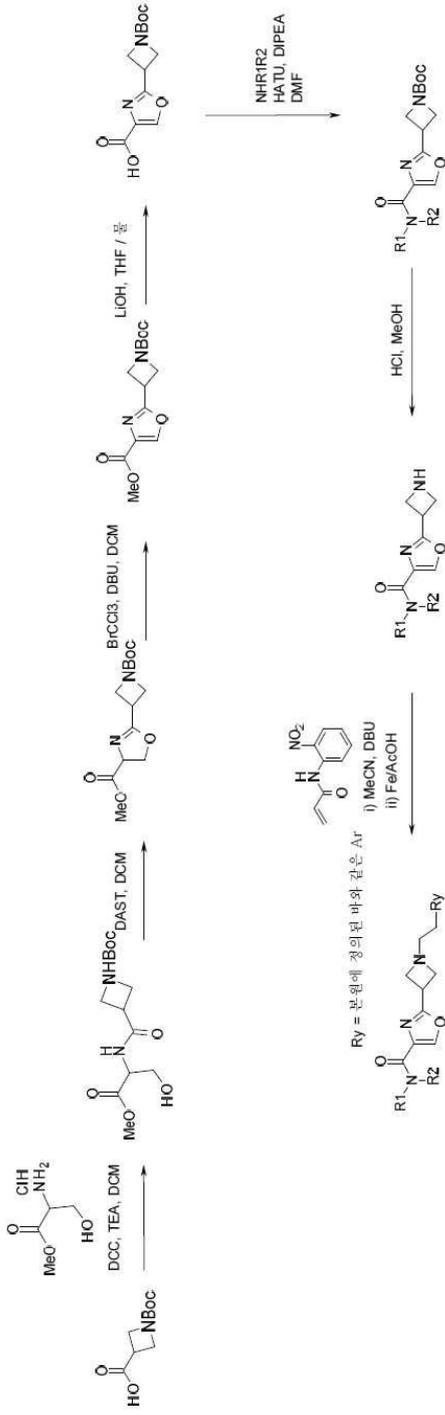
[0745]

일반 도식 24



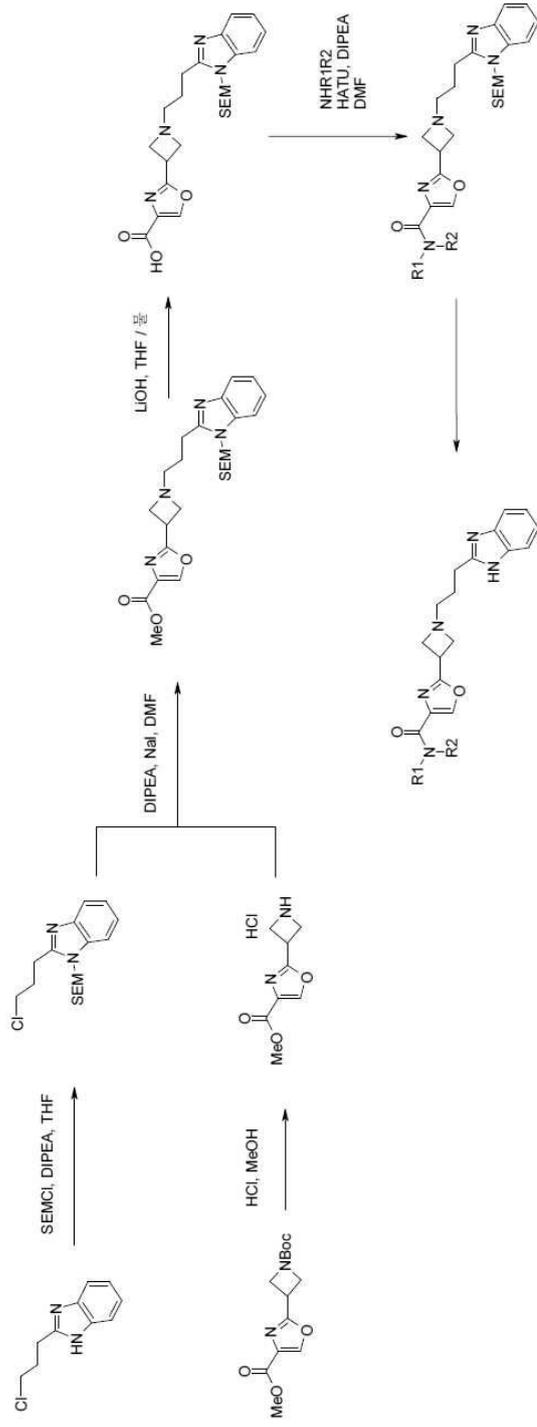
Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있다.

일반 도식 25



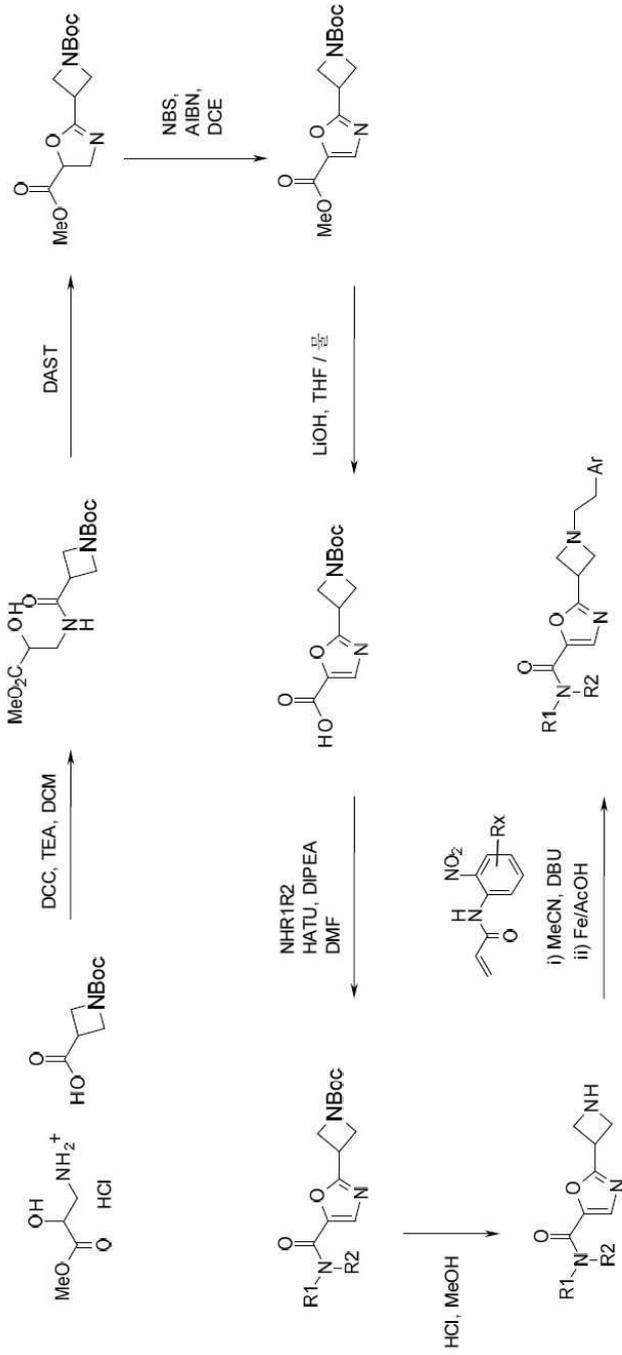
[0747]

일반 도식 26



[0748]

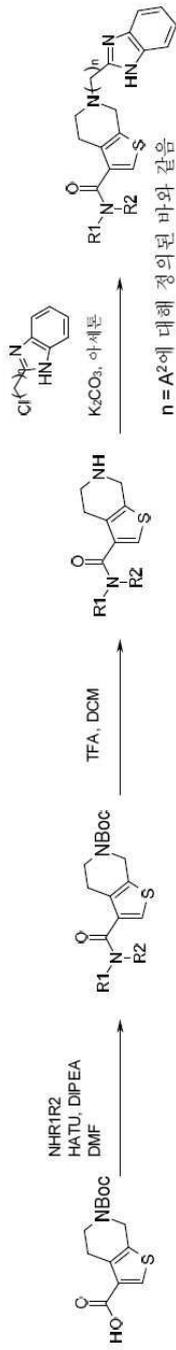
일반 도식 27



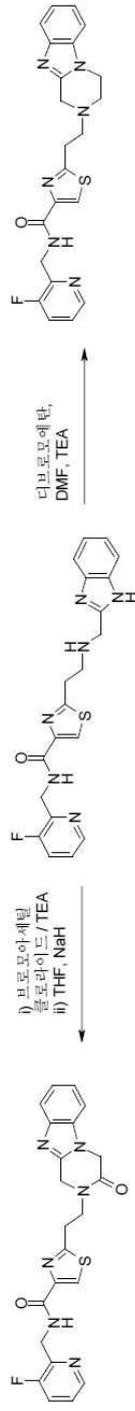
Ar은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, Het-2에 해당할 수 있고;

Rx = 본원에 정의된 바와 같은 페닐의 선택적 치환기이다.

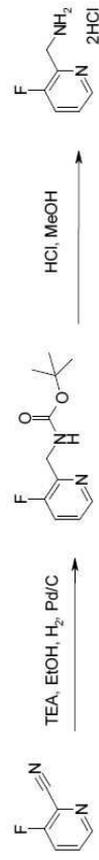
일반 도식 41



일반 도식 42

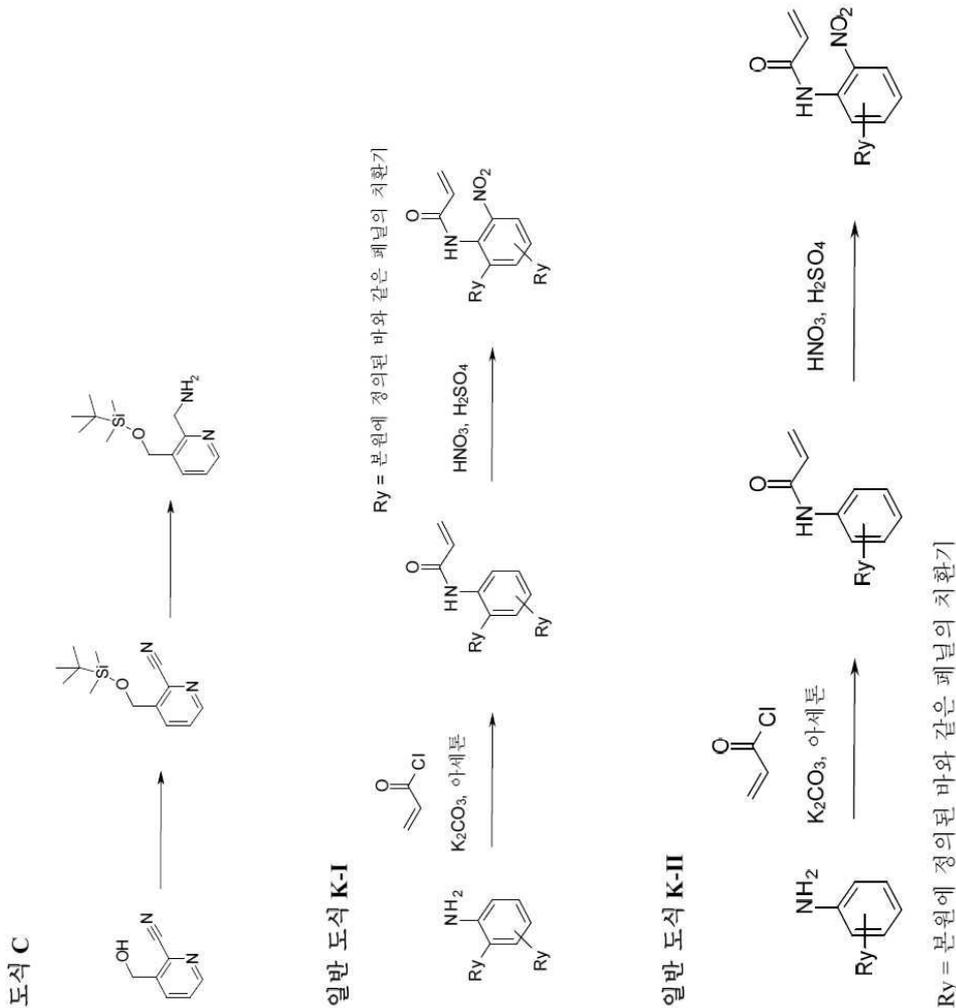


중간체 도식 A



도식 B





[0752]

도면의 간단한 설명

[0753]

도 1은 마우스 대식 세포주에서 발현된 Fpn의 억제를 나타낸 도면이다. 세포를 헵시딘(헵시딘, 150 nM) 또는 Fpn 억제제 실시예 화합물 208(210nM), 실시예 화합물 167(1.5 μM), 실시예 화합물 127(120nM), 실시예 화합물 152(40nM)의 약 10배 IC₅₀ 농도로 10 또는 120분 동안 처리하였다. 모의 처리 세포는 120분 후에 채취하였다(대조군).

도 2는 헵시딘(IC₅₀: 0.086 μM) 및 실시예 화합물 127(IC₅₀: 0.080 μM)의 대표적인 철 유출 억제제를 나타낸 도면이다.

도 3은 실시예 화합물 94(실시예 화합물 No. 94)에 따른 헵시딘 및 페로포르틴 억제제에 의하여 유도된 혈청 철분 감소를 나타낸 도면이다.

도 4는 Fpn 억제제 실시예 화합물 55에 의한 빈혈 랫트의 철분 흡수의 용량 의존적 차단을 나타낸 도면이다.

도 5는 페로포르틴 억제제인 실시예 화합물 40/메틸셀룰로스(A.) 및 실시예 화합물 94/크레모퍼 EL(B.)로의 3시간 동안의 처리에 의한 b2m^{-/-} 마우스들의 혈청 철분 수준의 완전한 교정을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0754]

실시예

[0755]

본 발명을 다음 실시예에 의하여 보다 상세히 설명한다. 실시예는 단지 설명하기 위한 것일 뿐이며, 당업자는 특정 예를 추가의 청구된 화합물로 확장시킬 수 있다.

[0756]

약리학적 검정

[0757] 1. 헵시딘 내재화 검정 (J774)

[0758] 이 세포 검정은 형광 표지된 헵시딘의 J774 세포 내로의 내재화의 현미경 검출을 통하여 페로포르틴(Fpn)에 대한 헵시딘의 결합의 정량화를 가능하게 한다. J774는 철과 배양시 Fpn을 내생적으로 발현하는 것으로 나타난 마우스 대식 세포주이다(Knutson et al, 2005). Fpn에 대한 헵시딘의 결합은 헵시딘과 Fpn 양쪽 모두의 내재화 및 분해를 촉발한다. 그러나, 헵시딘에 결합된 TMR(6-카복시테트라메틸로다민) 형광단은 헵시딘 펩티드 골격(backbone)의 분해 후, 세포와 결합된 채로 유지된다. 따라서, 세포에 결합된 TMR 형광의 현미경 검출은 Fpn에 대한 헵시딘 결합 및 헵시딘과 Fpn의 내재화의 척도이다. TMR-헵시딘이 Fpn에 결합하는 것이 방지되면, 세포의 TMR 형광은 낮게 유지된다(Duerrenberger et al, 2013). 이러한 검정에서 소분자량 Fpn 억제제 화합물의 효과를 아래에 기재된 바와 같이 시험관 내(in vitro)에서 평가하였다.

[0759] 약 80% 포화상태(confluent)의 배양물로부터 채취된 J774 세포를 200 μM Fe(III)NTA(니트릴로트리아세트산)를 함유하는 완전 배지(DMEM, 10% FBS, 1% 페니실린-스트렙토마이신)에 8×10^5 세포/ml로 도말하고, 96웰 마이크로 클리어 플레이트(Greiner; Cat. 655090) 웰당 100 μl을 넣고, 5% CO₂로 37°C에서 성장시켰다. 밤새 배양한 후, 세포를 미리 가온된 DMEM w/o 페놀 레드로 3회 세척하고, 최종 세척 후 웰당 30 μl의 DMEM w/o 페놀 레드를 가하고, 웰당 10 μl의 시험 화합물의 단계적 희석액을 3벌(in triplicate)로 첨가하였다. TMR-헵시딘을 25nM 최종 농도로 가하기 전에 J774 세포를 5% CO₂로 37°C에서 15분 동안 시험 화합물로 전배양하였다. 세포를 5% CO₂로 37°C에서 2시간 동안 50 μl의 총 용량으로 배양한 다음, 헥스트(Hoechst) 33342 염료를 0.5 μg/ml의 최종 농도로 가하여 핵을 염색하고, 추가로 5% CO₂로 37°C에서 10분 동안 배양하였다. 세포를 PBS로 3회 세척하고, 상온에서 15분 동안 PBS 중의 4% 파라포름알데히드 100 μl로 고정하였다. 파라포름알데히드 용액을 제거한 후, 세포를 PBS로 3회 세척하여 웰당 100 μl를 남기고, 플레이트를 포일 플레이트 썰로 밀봉하였다. ScanR 플레이트 이미저(ScanR plate imager, Olympus)를 사용하여, 20x 고 NA 대물렌즈로 TMR(여기 530-550 nm/ 방출 575-625 nm/ 노출 시간 400 ms) 및 헥스트 33342(여기 360-370 nm/ 방출 420-460 nm/ 노출 시간 10 ms) 형광 이미지를 획득하였다. 웰당 4장의 사진을 획득하였고, 형광 채널은 웰당 약 1500개의 세포를 커버하였다. 획득한 이미지 데이터를 ScanR 이미지 분석 소프트웨어로 분석하였다. 이미지 분석은 내재화된 TMR-헵시딘에 대한 정량적 척도로서 세포와 결합된 TMR 형광을 측정하기 위하여, 핵의 검출(Hoechst 33342 형광), 세포 결합 부위의 확인, 가상 채널의 적용 및 롤링-볼 타입 백그라운드 감소를 위한 이진화(thresholding) 이후 합계(평균) 알고리즘의 적용을 포함한다. IC₅₀ 값은 프리즘(Prism) 5 소프트웨어(GraphPad Software Inc., 버전 5.02)의 "로그(억제제) 대 반응" 곡선 피팅(fitting)을 사용하여 합계(평균) 원 데이터로 계산하였다. 각각의 데이터 세트에 대하여, "로그(억제제) 대 반응(3개의 파라미터)" 모델의 피트를 "로그(억제제) 대 반응 - 가변성 기울기(4개의 파라미터)" 모델의 피트와 비교하고, 바람직한 모델의 IC₅₀ 데이터를 사용하였다. 헵시딘 내재화 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 IC₅₀ 데이터를 표 1에 열거하였다. 이 검정에서 비표지된 헵시딘의 IC₅₀은 0.015 ± 0.011 μM이다.

[0760] [표 1]

[0761] 헵시딘 내재화 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 평균(AVE) IC₅₀ 데이터는 다중 측정에 대하여 나타내었다.

화합물 번호	J774 IC ₅₀ (μM)								
1	0.012	72	1.36	114	0.118	161	0.361	210	4.913
2	0.035	74	0.21	115	>25.0 (< 50)	162	0.297	211	0.747
3	0.17	75	0.53	116	1.000	163	0.828	212	8.514
4	0.155	76	0.34	117	9.695	164	0.343	214	14.1
5	0.063	77	0.35	118	0.103	165	0.100	215	27.7
7	0.4	79	0.037	119	0.164	166	1.118	218	4.5
8	0.24	80	0.345	120	0.034	167	0.145	219	2.43
12	0.08	81	0.42	121	0.473	169	0.750	220	0.29
16	0.90	82	0.006	122	0.026	170	0.482	223	1.9
19	10.0	83	0.096	123	0.17	171	0.026	226	0.049
21	6.7	84	0.40	124	6.332	173	0.006	227	0.130
35	0.19	85	0.029	125	1.660	174	0.141	228	0.046
36	0.25	86	0.48	126	0.096	175	1.025	230	0.14
37	0.81	87	0.19	127	0.009	176	0.957	231	5.2
38	0.03	88	0.78	128	0.005	177	4.203	233	16
39	0.07	89	0.089	129	0.353	178	3.637	236	0.15
40	0.049	90	0.025	131	0.090	179	0.216	239	0.036
42	0.60	91	2.07	132	0.580	180	30.855	242	8.92
43	0.25	92	0.83	134	0.377	181	0.135	243	0.032
44	1.33	93	0.53	135	3.407	182	0.989	244	0.090
45	0.44	94	0.012	136	>10.49 (< 50)	183	0.131	247	0.082
46	0.59	95	7.23	137	0.514	184	0.063	249	0.040
47	0.72	96	2.97	138	0.179	186	0.30	250	0.014
49	30.58	97	0.27	139	4.794	187	87	251	0.062
54	0.46	98	1.85	140	3.727	188	1.16	253	0.226
55	0.015	99	2.99	141	0.167	189	0.060	256	0.081
56	0.41	100	0.46	142	21.606	191	0.33	257	0.035
57	0.10	101	0.28	144	0.012	192	13.56	258	0.152
58	0.01	102	0.058	145	0.385	193	0.287	261	0.554
59	0.05	103	2.37	148	2.085	194	0.72	265	0.070
60	2.39	104	0.90	151	0.111	195	0.21	273	0.228
61	0.56	105	0.077	152	0.004	196	1.13	274	0.145
63	0.61	106	1.52	154	0.0083	198	27.05	275	26.035
64	0.13	108	0.13	155	0.347	199	0.78	276	27.160
65	0.85	109	0.076	156	2.462	205	0.37	277	0.011
68	2.5	110	1.699	157	0.717	206	0.18	278	0.476
69	0.26	111	0.035	158	0.047	207	0.183	279	2.009
70	0.53	112	0.378	159	0.091	208	0.012	280	50.000
71	0.24	113	>25.0 (< 50)	160	0.256	209	0.379		

[0762]

[0763] 실시예 2. 생물물리학적 페로포르틴-헵시딘 결합 검정

[0764] 이 생물물리학적 검정은 페로포르틴(Fpn)에 대한 헵시딘 결합의 억제를 보다 직접적으로 확인하기 위해 개발되었다. TMR-헵시딘과 C-말단 FLAG 친화성 태그(Bonaccorsi di Patti, 2014)를 갖는 인간 Fpn을 발현하는 *피치아 파스토리스(Pichia pastoris)* 효모 세포로부터 분리된 순수한 인간 Fpn의 배양은 TMR-헵시딘 리간드의 형광 편광(FP) 증가를 야기한다. 소분자량 Fpn 억제제를 아래에 상세히 기재한 바와 같은 TMR FP 시그널의 용량-의존적 감소에 의해 검출되는 바와 같이, Fpn에 대한 TMR-헵시딘의 결합 억제에 대하여 시험하였다.

[0765] 50 mM 트리스-HCl pH 7.3, 200 mM NaCl, 0.02% DDM, 0.1% BSA를 함유하는 FP 검정 완충액 중의 1.3 μM 인간 Fpn과 30 nM TMR-헵시딘의 혼합물을 384 웰 블랙 저용적 등근바닥 플레이트(Corning, Cat. 3677)에 웰당 16 μl로 도말하였다. 시험 화합물의 연속 희석액 8 μl을 2별(in duplicate)로 첨가하여 각각 1 μM 및 20 nM의 최종 Fpn 및 TMR-헵시딘 농도에 이르게 하였다. 플레이트를 상온에서 90분 동안 배양하고, 평행(S) 및 수직(P) 형광

을 시너지(Synergy) H1 형광 판독기(BioTek)에서 측정하였다. FP 값을 다음 식에 따라 mP로 계산하였다.

$$mP = \frac{F_{\text{평행}} - F_{\text{수직}}}{F_{\text{평행}} + F_{\text{수직}}} \times 1000$$

[0766]

[0767] 헵시딘 내재화 검정에 대하여 기재된 바와 같이 계산된 mP 값으로 IC₅₀ 값을 결정하였고, 이를 표 2에 열거하였다. 이 검정에서 비표지된 헵시딘의 IC₅₀은 0.37 ± 0.067 μM이었다.

[0768] [표 2]

[0769] 생물물리학적 헵시딘-페로포르틴 결합 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 평균(AVE) IC₅₀ 데이터는 다중 측정에 대하여 나타낸 것이다.

실시에 화합물 번호	FP IC50 (uM)
1	0.016
2	0.017
3	0.071
5	0.0511
7	0.18
8	0.282

[0770]

실시예 화합물 번호	FP IC50 (uM)								
12	0.86	81	2.974	121	5.1	166	0.37	219	1.1
16	1.72	82	0.374	122	0.214	167	0.104	220	0.093
19	10.22	83	1.046	123	0.112	169	0.54	223	2.680
21	1.43	84	2.412	124	3.5	170	0.28	226	0.026
35	2.16	85	1.866	125	3.7	171	0.066	227	0.096
36	3.65	86	4.957	126	0.12	173	0.031	228	0.021
37	1.90	87	2.249	127	0.023	174	0.32	230	0.058
38	0.233	88	6.757	128	0.036	175	0.95	231	1.658
39	1.34	89	0.922	129	1.078	176	1.16	233	6.776
40	0.068	90	0.418	131	0.133	177	15.44	236	0.123
42	2.17	91	12.060	132	0.57	178	1.92	239	0.038
43	1.52	92	1.268	134	0.97	179	0.42	242	27.810
44	5.34	93	1.03	135	36.90	180	22.40	243	0.034
45	2.1	94	0.044	136	6.85	181	0.089	244	0.182
46	4.34	95	13.040	137	1.04	182	0.33	247	0.178
47	3.42	96	7.286	138	0.16	183	0.19	249	0.044
49	23.97	97	2.132	139	63.1	184	0.10	250	0.019
54	11.37	98	5.713	140	6.9	186	0.14	251	0.071
55	0.087	99	4.327	141	0.049	187	35.48	253	0.1481
56	0.566	100	1.419	142	10.5	188	0.63	256	0.046
57	0.43	101	0.315	144	0.073	189	0.047	258	0.194
58	0.076	102	0.258	145	0.35	191	0.52	257	0.038
59	0.270	103	2.525	148	7.3	192	49.26	261	0.4396
60	0.974	104	1.756	150	73	193	0.074		
61	1.690	105	0.420	151	0.089	194	0.73		
63	0.846	106	4.457	152	0.023	195	0.077		
64	1.237	108	0.478	153	57.77	196	0.87		
65	0.95	109	0.172	154	0.030	199	0.45		
68	4.056	110	3.422	155	0.46	205	0.29		
69	1.513	111	0.051	156	0.71	206	0.036		
70	1.065	112	1.035	157	4.27	207	0.047		
71	0.508	113	71.2	158	0.041	208	0.019		
72	0.931	114	0.23	159	0.035	209	0.038		
74	0.451	115	109	160	0.097	210	1.877		
75	1.830	116	0.058	161	0.26	211	0.154		
76	5.083	117	9.0	162	0.14	212	3.758		
77	2.813	118	0.25	163	2.97	214	3.188		
79	0.820	119	5.3	164	0.14	215	15.610		
80	2.276	120	0.071	165	0.061	218	2.2		

[0771]

[0772]

3. 철 반응 검정에서의 페로포르틴 매개성 철분 방출 활성의 억제

[0773]

이 검정에서 페리틴 mRNA의 5' 비번역 부위 내에 포함된 인간 페리틴 프로모터 및 인간 관련 철분 조절 인자 (iron regulatory element, IRE)에 융합된 β-락타마제(BLA) 리포터 유전자의 활성을 관찰함으로써 세포 내 철분 수준을 직접 측정하였다. 이러한 세포주에서의 페로포르틴(Fpn)의 발현은 리포터 유전자의 낮은 활성으로 이루어졌을 때 철분 유출 및 낮은 철분 수준을 야기한다. 반면에, Fpn 매개성 철분 유출의 억제는 리포터 유전자 활성 증가로 검출되는 세포 철분 수준의 상승을 야기한다. 아래에 기재된 바와 같은 이러한 시험관 내 철 반응 검정에서 용량-의존적 효과에 대하여 소분자량 Fpn 억제제 화합물을 시험하였다.

[0774]

HEK-293 Tet-ON 어드밴스드 세포주(Clontech)의 파생세포(derivative)로의 (i) 독시사이클린 유도성 pTRE-Tight-BI 플라스미드(Clontech, Cat. 631068)의 파생물(derivative)에 삽입된 인간 Fpn-GFP 융합 구조물 및 (ii) 인간 페리틴 프로모터-BLA 리포터 유전자의 안정한 통합에 의해 HEK-293 세포주 #354를 만들었다. 페리틴-BLA 리포터 유전자 구조물을 만들기 위하여, 인간 페리틴 H 프로모터 1.4 kb 단편을 인간 게놈 DNA로부터 PCR

(정방향 프라이머 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; 역방향 프라이머 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3')에 의하여 증폭시키고, pcDNATM6.2/cGeneBLAzerTM-DEST 플라스미드(Invitrogen, Cat. 12578-043)에 존재하는 BLA 유전자의 전방에 삽입하여 원래의 CMV 프로모터를 대체하고 리포터 유전자의 개시 코돈의 페리틴 유전자 약 170 bp 상부스트림의 번역을 조절하는 IRE를 위치시켰다. #354 세포를 약 80% 포화상태의 배양물로부터 채취하고, 10% FBS(Clontech, Cat. 631106), 1% 페니실린-스트렙토마이신, 200 µg/ml 하이그로마이신 B(Invitrogen, Cat. 10687-010), 블라스티시딘(Invitrogen, Cat. R210-01) 5 µg/ml, 4 µg/ml 독시사이클린(Clontech, Cat. 631311)을 포함하는 DMEM/F12 GlutaMAXTM 배지(Invitrogen, Cat. 31331-028)에 1.8×10^5 세포/ml로 씨딩하고, 384 웰 PDL-코팅 플레이트 웰당 50 µl로 넣고, 5% CO₂로 37°C에서 성장시켰다. 밤새 배양 후, 웰당 10 µl의 시험 화합물의 단계적 희석액을 4벌(in quadruplicate)로 첨가하고, 플레이트를 추가로 5% CO₂로 37°C에서 밤새 배양하였다. 세포를 HBSS로 3회 세척하고, 웰당 25 µl을 남겼다. 세포에 진블레이저(GeneBlazer) 시약 CCF4-AM(Invitrogen, Cat. K1085)을 웰당 5 µl 첨가하여 BLA 활성을 검출하였다. 18°C에서 60분 동안 암실에서 플레이트를 배양 후, Safire2 형광 플레이트 관독기(Tecan)에서 청색 및 녹색 형광 시그널을 410 nm에서의 여기 및 458 nm(청색)과 522nm(녹색)에서의 방출로 측정하였다. BLA 활성에 대한 척도로서 청색/녹색 형광의 비를 계산하고, 헵시딘 내재화 검정에 대하여 기재된 바와 같이 계산된 청색/녹색 형광 비로 EC₅₀ 값을 결정하였다. 시험된 Fpn 억제제의 EC₅₀ 데이터를 표 3에 열거하였다. 이 검정에서 헵시딘의 EC₅₀은 0.096 ± 0.063 µM(n=37)이다.

[0775] **[표 3]**

[0776] 철 반응 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 평균(AVE) EC₅₀ 데이터를 다중 측정에 대하여 나타낸 것이다.

실시에 화합물 번호	BLAzer EC50 (µM)
1	0.93
2	1.03
3	3.17
4	1.259
5	0.734
7	12.9
8	10.1

[0777]

실시예 화합물 번호	BLAzer EC50 (uM)						
12	8.27	93	20.55	140	>20.00 < 50	191	8.38
37	7.92	94	0.53	141	1.11	193	3.64
38	2.98	97	1.81	144	0.47	194	>3.22 < 50
39	2.90	99	22.80	145	4.7	195	3.55
40	1.45	100	6.56	151	0.72	196	12.72
42	36.26	101	2.92	152	0.17	199	5.70
43	30.95	102	1.85	154	0.74	205	3.83
44	18.31	105	2.63	155	8.17	206	3.26
46	38.67	108	4.12	156	16.13	207	2.76
55	1.23	109	2.62	158	0.62	208	0.50
56	10.38	111	0.62	159	1.16	209	3.38
57	2.11	112	13.47	160	1.91	211	6.1
58	1.72	114	4.45	161	17.18	220	17.0
59	1.38	116	2.79	162	4.37	226	2.34
61	37.46	118	2.69	164	2.11	227	24.90
64	4.53	120	1.60	165	2.59	228	2.12
65	32.33	122	4.33	167	2.84	230	6.38
68	10.40	123	3.04	169	8.23	236	12.72
71	1.79	126	1.26	170	3.96	239	0.88
75	6.00	127	0.42	171	1.23	243	1.40
79	0.84	128	0.097	173	0.10	244	3.86
82	0.76	129	10.56	174	7.73	247	3.15
84	13.15	131	0.75	179	25.94	249	1.55
85	18.69	132	13.94	181	3.72	250	0.46
86	22.34	134	4.09	182	6.84	251	2.27
87	16.56	135	>20.00 < 50	183	3.58	253	3.176
88	13.08	136	>20.00 < 50	184	1.60	256	0.628
89	5.05	137	5.75	186	4.94	257	0.636
90	4.03	138	1.72	188	>39.07 < 50	258	2.525
92	17.78	139	>20.00 < 50	189	3.10	265	1.998
						273	3.604
						274	1.122
						277	0.17

[0778]

[0779]

4. 페로포르틴 내재화 및 분해 검정

[0780]

HEK-293 세포주 #354(실시예 3에 기재됨)를 사용하여 형광 활성화 세포 분리(FACS)에 의한 페로포르틴(Fpn)의 내재화 및 분해를 유도하는 화합물의 능력을 측정하였다. 배지를 포함하는 독시사이클린에서 성장시킨 HEK-293 #354 세포는 세포 표면상에 인간 Fpn-GFP 융합 단백질의 발현을 유도하였다. 10개의 독립적인 실험으로부터 얻은 데이터는 4 µg/ml 독시사이클린 존재하에 48시간 동안 HEK#354 세포의 배양이 평균 42.6% ± 6.4% Fpn-GFP-양성 세포를 유도하였음을 나타내었다. 아래에 기재된 바와 같이, HEK-293 세포주 #354 상에서의 Fpn-GFP 평균 형광 강도(mean fluorescence intensity, MFI)에 대한 용량-의존적 효과에 대하여 소분자량 Fpn 억제제 화합물을 시험하였다.

[0781]

HEK#354 세포를 약 80% 포화상태의 배양물로부터 채취하고, 10% FBS(Clontech, Cat. 631106), 1% 페니실린-스트렙토마이신(Invitrogen, Cat. 15140-122), 하이그로마이신 B(Invitrogen, Cat. 10687-010) 200 µg/ml, 블라스티시딘(Invitrogen, Cat. R210-01) 5 µg/ml, 독시사이클린(Clontech, Cat. 631311) 4 µg/ml를 함유하는 DMEM/F12 GlutaMAX™ 배지(Invitrogen, Cat. 31331-028)에 0.6×10⁶ 세포/ml로 씨딩하고, 384 웰 플레이트(Greiner; Cat. 781091) 웰당 50 µl을 넣고, 5% CO₂로 37°C에서 성장시켰다. 밤새 배양 후, 웰당 10 µl의 시험 화합물의 단계적 희석액을 4벌(in quadruplicate)로 첨가하고, 플레이트를 추가로 5% CO₂로 37°C에서 밤새

배양하였다. 세포를 FACS 완충액(1% FBS, 2 mM EDTA 및 0.05% NaN₃을 함유하는 PBS)으로 1회 세척하고, 0.5 μg/ml 프로피디움 요오드화물(Sigma, Cat. P4864)을 포함한 FACS 완충액에서 채취하고, 고 처리량 샘플러를 갖춘 유동 세포측정기(CANTO[™] II, BD Biosciences)로 분석하였다. 살아있는 HEK#354 세포를 프로피디움 요오드화물 음성 개체군으로서 게이팅하고, Fpn-GFP의 발현에 대하여 분석하였다. 각각의 화합물 희석액에 대한 2000개를 초과하는 살아있는 세포의 Fpn-GFP의 MFI를 플로우조(FlowJo)(Tree Star's, Oregon)를 사용하여 계산하고, Fpn-GFP의 내재화 및 분해를 유도하는 Fpn-억제제의 능력을 헵시딘 내재화 검정에 대하여 기재된 바와 같이 계산하였다. FACS에 의해 페로포르틴 내재화 및 분해 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 EC₅₀ 데이터를 표 4에 열거하였다. 이 검정에서의 헵시딘의 평균 EC₅₀ 데이터는 0.004 ± 0.002 μM이다.

[0782] [표 4]

[0783] 페로포르틴 내재화 및 분해 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 평균(AVE) EC₅₀ 데이터를 다중 측정에 대하여 나타낸 것이다.

실시예 화합물 번호	EC50 (uM)
1	0.22
2	0.63
3	1.84
4	1.198
5	0.549
7	1.89
8	1.13

[0784]

실시예 화합물 번호	EC50 (μM)	실시예 화합물 번호	EC50 (μM)	실시예 화합물 번호	EC50 (μM)	실시예 화합물 번호	EC50 (μM)
40	0.81	137	11.073	171	0.571	211	4.43
55	1.029	138	0.678	171-B	0.319	213 x 3 HCl	4.14
58	0.387	139	>20.0 < 50	173	0.071	220	3.82
82	0.689	140	>20.0 < 50	174	3.960	226	0.49
94	0.22	141	0.290	175	12.452	227	1.58
109	0.885	142	39.745	176	16.985	228	0.46
111	0.075	144	0.043	179	1.207	228-B	0.22
112	3.775	145	1.245	181	0.930	230	0.95
113	41.330	148	1.050	182	23.692	231	8.33
114	2.956	151	0.523	183	1.850	236	2.16
115	38.250	152	0.071	184	1.188	239	0.32
116	0.590	154	0.130	186	5.059	243	0.51
117	>25.0 < 50	155	3.954	188	35.985	244	1.69
118	4.908	156	12.110	189	0.679	247	2.18
120	0.530	157	7.862	191	2.512	249	0.95
122	3.015	158	0.325	193	3.946	250	0.60
123	4.507	159	0.757	193-B	1.391	251	1.42
126	0.757	160	1.287	194	8.050	253	1.828
127	0.081	161	5.300	195	1.459	256	0.736
128	0.006	162	1.412	196	24.845	257	0.518
129	4.464	163	7.411	199	2.966	258	1.231
131	0.194	164	3.207	205	11.115	265	1.196
132	2.148	165	0.587	206	2.072	273	1.721
134	5.194	166	>20.0 < 50	207	1.608	274	0.582
135	21.210	167	1.462	208	0.15	277	0.069
136	17.860	169	4.121	209	2.440		

[0785]

[0786] 5. 페로포르틴 유비퀴틴화 및 분해

[0787] 헵시딘에 대한 페로포르틴(Fpn)을 발현하는 세포의 노출은 Fpn의 유비퀴틴화와 후속적 내재화 및 분해를 촉발시키는 것으로 알려져 있다(Qiao, 2012). 철로 처리시 Fpn을 발현하는 J774 마우스 대식 세포주를 사용하는 면역침전 검정으로 Fpn 유비퀴틴화 및 분해를 유도하는 Fpn 억제제의 능력을 연구하였다.

[0788] J774 세포(DSMZ, Cat. ACC170)를 200 μM Fe(III)-NTA를 함유하는 배지(DMEM Gibco Cat. 11971-025, 10% 열 불활성화 FBS Gibco Cat. 10500-064, 1% 페니실린-스트렙토마이신 Gibco Cat. 15140-122) 15ml에 0.8×10^6 세포/ml로 씨딩하고, 이를 10cm 조직 배양 디시(Greiner Cat. 664160)에 넣고, 37°C에서 5% CO₂로 밤새 성장시켰다. 세포를 합성 인간 헵시딘(Bachem, Cat. H-5926) 또는 Fpn 억제제 화합물과 함께 10분 또는 120분 동안 배양하였다. 세포를 세척하고, 1X HALT 프로테아제 억제제 카테일(Life technologies, Cat. 78429) 및 10 mM 요오도아세트아미드(Sigma, Cat. I6125)를 포함하는 얼음-냉각 용해 완충액(Pierce, Life Technologies, Cat. 87787)으로 용해시켜 유비퀴틴화 단백질을 안정화시켰다. 제조사의 프로토콜에 따라 피어스 클래식(Pierce Classic) IP 키트(Life Technologies, Cat. 26146)를 사용하여 면역침전을 수행하였다. 간략하게는, 1.25 ml의 IP 용해 완충액 중 2 mg의 단백질을 대조군 아가로스 비드와 함께 4°C에서 1시간 동안 배양하여, 용해물을 프리클리어링(pre-clear)하고 비특이적 시그널을 감소시켰다. 그 다음, 비결합 용해물을 마우스 Fpn 아미노산 224-308의 GST 융합 단백질에 대하여 생성된 친화성 정제 항-Fpn 항체 F308의 반응당 12 μg과 함께 밤새 배양하였다. 반응당 침강된 피어스 단백질 A/G 플러스 아가로스 비드(Life Technologies, Cat. 20423) 14 μl를 피켓팅하여 면역복합체를 포획하고, 슬러리를 약하게 회전 혼합시키면서 4°C에서 1.5시간 동안 배양하였다. 비드를 세척하고, 면역복합체를 DTT(Life Technologies, Cat. NP0009)를 함유하는 75 μl의 SDS NuPAGE LDS 샘플 완충액(Life Technologies, Cat. NP0007)으로 직접 용출시켰다.

[0789] 면역침전 후, 각각 페로포르틴 및 유비퀴틴의 검출을 위하여, 래빗 항-마우스 MTP1 항혈청(Alpha Diagnostic International, Cat. MTP11-A) 및 마우스 항-모노- 및 폴리유비퀴티닐화 컨주게이트 단일클론 항체(Enzo Lifesciences, Cat. BML-PW8810)를 사용하여 웨스턴 블로팅(Western blotting)에 의해 샘플을 분석하였다. 마우스 단일클론 항-래빗 IgG 경쇄(Abcam, Cat. ab99697) 및 항-마우스 IgG H&L(Abcam, Cat. ab6789) HRP 컨주게이트를 제2 항체로서 사용하였다.

[0790] 이 검정에서 선택된 11개의 Fpn 억제제에 대하여 시험하였고, 헵시딘과 비교하였다. 도 1 및 표 5에 나타낸 바와 같이, Fpn 억제제를 이용한 세포의 처리는 10분 이내에 신속한 유비퀴틴화(도 1 상부 패널) 및 2시간 후 Fpn 분해(도 1 하부 패널)를 야기한다. Fpn 억제제에 의한 Fpn 분해도는 헵시딘의 효과와 유사하였다. 그러나, 헵시딘 처리는 Fpn 억제제 처리와 비교하여 더 높은 분자량을 갖는 유비퀴틴화된 Fpn을 생성시켜, 각각 헵시딘 대 Fpn 억제제에 의한 폴리-유비퀴틴화 대 모노-유비퀴틴화를 제시하였다.

[0791] [표 5]

[0792] Fpn 유비퀴틴화 및 분해 검정에서 시험된 Fpn 억제제의 요약. Fpn 분해 및 Fpn 유비퀴틴화에 대한 Fpn 억제제로 처리한 효과를 웨스턴 블롯의 시각적 검사에 의하여 점수화하였다(+ 헵시딘과 유사; - 효과 없음; +/- 중간 효과)

실시예 화합물 번호	농도 (uM)	Fpn 유비퀴틴화 (10 분)	Fpn 분해 (120 분)
1	0.12	+	+
40	1.9	+	+
94	0.3	+	+
111	0.3	+	+
126	0.8	+/-	+
127	0.1	+	+
128	0.05	+	+
152	0.04	+	+/-
167	1.5	+	+
208	0.2	+	+
226	0.5	+	+
헵시딘	0.15	+	+

[0793]

[0794] **도 1** Fpn 억제제는 마우스 대식 세포주에서 발현된 Fpn의 유비퀴틴화 및 분해를 촉발한다. J774 세포를 Fe(III)-NTA로 밤새 배양하여 Fpn의 발현을 유도하였다. 그 다음, 세포를 채취하고 항-Fpn 항체 F308로 면역침전시키기 전에, 헵시딘 내재화 검정에서 결정된 바와 같이(표 1 참조), 세포를 약 10배 IC₅₀ 농도의 헵시딘(헵시딘, 150 nM) 또는 Fpn 억제제 실시예 화합물 208(210 nM), 실시예 화합물 167(1.5 μM), 실시예 화합물 127(120 nM), 실시예 화합물 152(40 nM)로 10분 또는 120분 동안 처리하였다. 모의(Mock) 처리 세포는 120분 후에 채취하였다(대조군).

[0795] 항-Fpn 항체 MTP1을 이용한 면역침전물의 면역블로팅은 헵시딘으로 처리된 샘플(상부 패널)과 유사한 정도로, Fpn 억제제로 처리한지 120분 후의 페로포르틴의 소실을 보여주었다. Fpn의 신속한 유비퀴틴화는 Fpn 억제제 및 헵시딘으로 세포 처리 후 10분에 관찰되었다. 단백질 분자량 표준은 좌측에 kD로 나타내었다.

[0796] **6. 페로포르틴 억제제에 의한 철분 유출의 억제**

[0797] 헵시딘 및 페로포르틴 억제제 화합물의 페로포르틴을 통한 철분 배출 차단 능력에 관한 활성을 아래에 기재된 바와 같이 T47D 세포(ECACC, Cat. 85102201) 상에서 시험하였다.

[0798] 웰당 350,000 세포를 포함하는 24-웰 플레이트(Greiner, Cat. 662160)에 세포를 도포하고, 성장 배지를 포함하는 500 μM L-아스코르브산(Sigma Aldrich, Cat. 795437) 중의 100 μM ⁵⁸Fe(⁵⁸Fe(II)-설페이트, Vifor Pharma Batch No. ROR 3085)와 함께 밤새 배양하였다. 세포를 500 μl의 철분 흡수 완충액(IUB; PIPES 40 mM, Cat. P1851, 글루코스 일수화물 10 mM, Cat. 49158, 염화나트륨 260 mM, Cat. 71379, 염화칼륨 20 mM, Cat. P9541, 황산마그네슘 2 mM, Cat. 63138, Sigma Aldrich)으로 1회 세척한 다음, 제거 완충액(2분 배양, BPDS 100 μM, Cat. 11890 및 Na₂S₂O₄ 500 μM, Cat. 157953, Sigma Aldrich, in IUB)으로 1회 세척하고, IUB로 2회 다시 세척하였다. 헵시딘(Bachem) 또는 페로포르틴 억제제(4 μM-0.0064 μM, 5배 희석)의 단계적 희석액을 웰당 0.6 ml의 총량으로 첨가하였다. 세포를 5% CO₂, 37°C에서 20시간 동안 배양하였다. 상청액을 회수하고, ⁵⁸Fe를 유도 결합 플라즈마 질량 분석기(ICP-MS, Thermo Scientific, Element 2)를 사용하여 측정하였다. 단백질 농도 측정을 위해 펠렛을 채취하였다. 결과를 세포 용해물에서 단백질 mg당 상청액 중의 ⁵⁸Fe ng으로서 플롯팅하였다. 실시예 화합물 127은 내인성 Fpn 리간드 헵시딘과 같은 유사한 효능으로 철 유출을 억제하였다(도 2).

[0799] **도 2** 헵시딘(IC₅₀: 0.086 μM) 및 실시예 화합물 127(IC₅₀: 0.080 μM)의 대표적인 철 유출 억제

[0800] **7. 미감작 마우스에서의 저철혈증**

[0801] 야생형(WT) 미감작 마우스에의 합성 헵시딘의 주사는 치료 후 3-4시간에 최대 효과로 혈청 철분 수준(비히클 대조군으로부터 40-50%)을 감소시켰다(Rivera, 2005; 도 3a). 이 데이터는 주사된 헵시딘이 십이지장 세포 및 비장 세포 상에 결합하고 페로포르틴(Fpn)의 내재화를 촉발시켜, 혈청 철분의 급격한 강하를 야기함을 제시하였다. 유사하게는, 경구 투여된 소분자량 Fpn 억제제는 헵시딘과 유사한 효능을 가지는 용량-의존적 방식으로(도 3b) WT C57BL/마우스 6마리의 혈청 철분의 수준을 감소시켰다. 이 데이터는 생체 내 Fpn 억제제의 급성 효능을 시험하기 위한 간단하고 신뢰성 있는 모델로서의 WT 마우스들의 용도를 입증하였다.

[0802] 9주령 암컷 C57BL/6 마우스(Janvier, France)에게 표준 식이(Harlan Provimi Kliba 3436)를 제공하고, 10 ml/kg 체중의 용적으로 화합물 또는 이에 해당하는 양의 비히클을 경구(per os, p.o.)로 처리하였다. Fpn 억제제를 0.5% 메틸셀룰로스/물 또는 20% 크레모퍼(cremophor) EL/물 중에 제형화시키고, 10, 30 또는 100 mg/kg 체중으로 마우스에 경구 투여하였다. 3시간 후, 이소플루란 챔버에서 마우스를 죽이기 전 마취시키고, 안와 정맥 채혈(retro-orbital bleeding)로 혈액을 수집하였다. 마우스를 경추 탈골로 희생시키고, 비장, 간 및 십이지장을 채취하여 바이오마커 분석을 위하여 사용하였다. 모든 실험은 책임 있는 수의 당국에 의해 승인된 라이선스를 준수하여 수행하였다. 겔 함유 마이크로테이너 속으로 혈액을 원심분리하여 혈청을 분리하고, MULTIGENT 철분 검정(Abbott Diagnostics, 6K95)에 의하여 혈청 철분을 결정하였다. 그룹당 8마리의 마우스를 사용하였고, 본페로니(Bonferroni) 다중 비교 시험으로 1방식 ANOVA를 수행하여 실험 그룹 사이의 통계적 차이를 분석하였다. WT C57BL/6마리 마우스에서의 선택된 Fpn 억제제의 효능을 표 6에 나타내었다.

[0803] **도 3** 실시예 화합물 94(실시예 화합물 No. 94)에 따른 헵시딘 및 페로포르틴 억제제에 의하여 유도된 혈청 철분 감소.

[0804] A 합성 헵시딘(5 mg/kg)을 지정된 시간 동안 복강내(i.p.)로 주사한 미감작 C57BL/6 마우스의 혈청 철분의 동역

학(kinetic). *_*** - PBS-처리된 마우스와 비교하여 통계적으로 유의한 혈청 철분 감소를 나타낸다.

[0805] B 지정된 양의 헵시딘(i.p.) 또는 실시예 화합물 94(실시에 화합물 No. 94)(p.o.)로 3시간 동안 처리된 미감작 C57BL/6 마우스의 혈청 철분 수준.

[0806] [표 6]

[0807] 미감작 마우스 저철혈증 모델에서 시험된 Fpn 억제제의 효능.

[0808] 미감작 WT C57BL/6 마우스에 선택된 페로포르틴 억제제를 10, 30 및 100 mg/kg으로 투여하여 혈청 철분 감소를 유도하였다. 투여 3시간 후의 상대적 혈청 철분 감소는 비히클-처리된 동물의 혈청 철분 값의 평균에서 Fpn 억제제가 투여된 동물의 혈청 철분 값의 평균을 빼서 계산하였다. 비히클과 화합물 처리된 그룹 사이의 평균 혈청 철분 값의 차이를 비히클 대조군의 혈청 철분의 평균으로 나눈 다음 백분율로 표시하였다.

[0809]

실시에 화합물 번호	3 시간에서의 혈청 철 감소 (%)		
	용량 10 mg/kg	용량 30 mg/kg	용량 100 mg/kg
1	0	28	51
2	9	26	50
12	15	20	45
39	10	20	35
40	10	30	50
55	0	20	55
58	20	30	40
90	0	0	40

94	30	50	80
118	8	24	49
126	7	23	62
127	17	47	54
137	-2	14	25
154	13	35	56
159	4	26	60
167	19	17	34
171	10	42	61
193	13	11	31
208	50	65	73
228	13	26	55
239	12	20	51
250	5	18	40
277	6	21	54

[0810]

[0811] **8. 빈혈 랫트에서의 철분 흡수 예방**

[0812] 페로포르틴(Fpn) 억제제의 철분 흡수를 차단하는 생체 내(*in vivo*) 효능을 평가하기 위하여, 일련의 Fpn 억제제를 철분 흡수에 대한 빈혈 랫트 모델에서 시험하였다. 윈스타 랫트(Wistar rats, 3-4주령, n=5, Janvier Labs)에 Fpn 억제제 화합물을 투여하기 하루 전에 헤모글로빈(Hb) 값이 7 - 8 g/dl에 도달할 때까지 저철분 식이(Provimi-Kliba, Cat. 2039)를 제공하였다. 0.5 mg/kg 황산제1철의 경구 투여 1시간 전에, 메틸 셀룰로스 또는 크레모퍼로 제형화된 시험 화합물을 경구로 투여하였다. 철분 투여 1시간 전(-1h), Fpn 억제제 투여 직후(0h) 및 시험 화합물 투여 1시간(1h), 3시간(3h) 및 때때로 6시간(6h)까지 꼬리 정맥 천자로 혈액 샘플을 채취하였다. 혈청 철분 수준을 측정하고(Abbott Diagnostics, Cat. 6K95), 시험 화합물의 투여 3시간 후 혈청 철분 상승의 억제를 철분 흡수 차단에 있어서 Fpn 억제제의 효능에 대한 척도로서 계산하였다(표 7). 도 4에 나타낸 바와 같이, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg의 Fpn 억제제 실시예 화합물 55의 경구 투여는, 철분 투여 전 비히클 대조군 동물의 혈청 철분 수준과 비교되고 철분을 투여받지 않은 비히클-처리 동물에서의 기저(baseline) 혈

청 철분 수준에 대하여 교정되었을 때, 철분 투여 3시간 후 혈청 철분 수준을 각각 54%, 72% 및 89% 감소시켰다.

[0813] **표 7** 철분 흡수의 억제에 대한 빈혈 랫트 모델에서 시험된 Fpn 억제제. 철분 투여 전 비히클로 처리된 대조군 그룹과 비교하고, 경구용 철분을 투여받지 않은 대조군 그룹의 평균 기저 혈청 철분 수준에 대하여 교정된, 혈청 철분 수준의 상대적 억제 값(%)을 보여준다. 지정된 용량의 Fpn 억제제로 처리된 그룹(n=5)의 평균값을 보여준다. 화합물-처리 그룹과 비히클-처리 그룹 사이에서 관찰된 통계적으로 유의한(본페로니 후시험을 사용한 2방식 ANOVA) 차이가 나타나 있다(*** p<0.001; ** p<0.01, * p<0.05).

[0814] **도 4** Fpn 억제제 실시예 화합물 55에 의한 빈혈 랫트에서의 철분 흡수의 용량-의존적 차단. 1회분의 황산제1철(0.5 mg/kg)을 경구 투여하기 1시간 전에, 실시예 화합물 55를 3 mg/kg(담청색 선), 10 mg/kg(녹색 선) 또는 30 mg/kg(암청색 선)으로 경구 투여하였다. 실시예 화합물 55의 투여는 비히클로 처리된 동물에게 철분 투여 3시간 후 관찰된 혈청 철분 증가의 통계적으로 유의하고(p<0.001), 용량-의존적인 억제(적색 선)를 야기한다. 철분을 투여받지 않은 비히클 처리된 그룹에서의 기저 혈청 철분 수준 또한 보여준다(흑색 선). 표준 편차를 갖는 평균을 각각의 치료 그룹 및 시점에 대하여 플로팅하였다.

[0815] **[표 7]**

실시예 화합물 번호	3 시간에서의 혈청 철분 억제율 (%)				
	용량 1 mg/kg	용량 3 mg/kg	용량 10 mg/kg	용량 30 mg/kg	용량 100 mg/kg
1	nd	2.1	42.6**	64.9***	nd
2	nd	-3	29**	57***	nd
40	nd	nd	32**	53***	97***
55	nd	54***	72***	91***	109***
58	nd	nd	nd	64***	95***
94	59***	0	70***	nd	nd
127	nd	-8	47***	79***	nd
154	nd	22*	16	58***	nd
159	nd	21**	32***	71***	nd
167	nd	-39***	-34***	47***	nd
171	nd	-3	16**	34***	nd
208	nd	59***	86***	109***	nd

[0816] **9. β2-저분자글로불린 결핍 마우스에서의 철과잉혈증의 교정**

[0818] 헵시딘(Hamp1), 혈색소증 단백질(HFE), 헤모주벨린(HJV) 및 트랜스페린 수용체 2(TFR2)와 같은, 체내 저장 철분을 감지하는 데 관련된 유전자에서의 돌연변이는 마우스 및 인간에서 철분 과다를 야기한다. 간세포 상의 HFE, HJV 및 TFR2 분자는 적절한 헵시딘 생성의 신호전달에 필요하고, 이의 결핍은 병태생리학적으로 낮은 헵시딘 수준과 과도한 철분 흡수를 야기한다. HFE 돌연변이는 백인 성인에서의 유전적 혈색소증(HH)의 가장 빈번한 원인이다. HFE는 β2-저분자글로불린과 결합하고 골 형성 단백질 수용체(bone morphogenetic protein, BMPR) 경로를 통하여 헵시딘 전사 조절에 참여하는 MHC 클래스 I-유사 막 분자이다. HFE-/- 마우스는 헵시딘 수준이 감소되고, 철과잉혈증이 나타나며, 간의 철분 수준이 높아져서, 인간에서의 철분 과다를 연구하는 데 적합한 동물 모델이 된다(Zhou, 1998). β2-저분자글로불린은 HFE의 세포-표면 발현 및 기능에 필요하므로, β2-저분자글로불린(b2m-/-)이 결핍된 마우스는 HFE-/- 동물과 유사하게 철과잉혈증 및 혈색소증이 나타난다(Rothenberg and Voland, 1996). HFE-/- 마우스의 사용 불가능으로 인해, 철분 과다의 모델로서 b2m-/- 마우스를 사용하였다. 예비 연구는 HFE-/- 및 b2m-/- 마우스가 유사한 철분 대사-관련 파라미터를 가짐이 확인하였다.

[0819] 6 내지 7주령의 암컷 및 수컷 동형접합(homozygous) b2m-/- 마우스를 잭슨 실험실(Jackson Laboratories, B6.129P2-B2mtm1Unc/J, Stock Number: 002087)로부터 공급받아 표준 식이(Harlan Provimi Kliba 3436)를 선택적으로 제공하였다. 주령 및 성별이 매칭된 WT C57BL/6 마우스를 찰스 리버(Charles River)로부터 공급 받았다. 철분 과다에서의 페로포르틴(Fpn) 억제제의 급성 효과를 연구하기 위하여, b2m-/- 마우스를 10 ml/kg 체중의 용적으로 화합물 또는 그에 상응하는 양의 비히클로 처리하였다. Fpn 억제제 화합물을 0.5% 메틸셀룰로스/물 또는

20% 크레모퍼 EL/물에 제형화시키고, 50 mg/kg 체중으로 마우스에 경구 투여하였다. WT 대조군에는 비히클 만을 투여하였다. 3시간 후, 이소플루란 챔버에서 마우스를 죽이기 전 마취시키고, 안와 정맥 채혈로 혈액을 수집하였다. 마우스를 경추 탈골로 희생시키고, 비장, 간 및 십이지장을 채취하여 바이오마커 분석을 위하여 사용하였다. 모든 실험은 책임 있는 수의 당국에 의해 승인된 라이선스를 준수하여 수행하였다. 겔 함유 마이크로테이너 (BD Biosciences) 속으로 혈액을 원심분리하여 혈청을 분리하고, MULTIGENT 철분 검정(Abbott Diagnostics, Cat. 6K95)에 의하여 혈청 철분을 결정하였다. 그룹당 4 내지 9마리의 마우스를 사용하였고, 본페로니의 다중 비교 시험을 사용한 1방식 ANOVA를 수행하여 실험 그룹 사이의 통계학적 차이를 분석하였다.

[0820] 철분 과다 상태에서 Fpn 억제제, 실시예 화합물 40 및 실시예 화합물 94의 효과를 연구하기 위하여, b2m-/- 마우스 또는 WT 대조군에게 Fpn 억제제 또는 비히클을 3시간 동안 투여하였다. 이들의 유전적 결핍으로 인하여, 비히클로 처리된 b2m-/- 마우스는 WT 마우스와 비교하여 현저하게 높은 혈청 철분 수준을 나타내었다(도 5, 그룹 평균 A에서 60 μ M, B에서 56 μ M). 3시간 동안 50 mg/kg의 실시예 화합물 40 또는 실시예 화합물 94로의 b2m-/- 마우스의 처리는 상승된 혈청 철분을 WT 대조군에서 관찰된 수준으로 교정하였다. 이들 데이터는 질환 관련 모델에서의 소분자량 페로포르틴 억제제의 급성 효능을 입증하였다. 혈청 철분 교정은 표 8에 요약된 바와 같이 추가의 연구에서 관찰되었다.

[0821] 도 5

[0822] 3시간 동안 페로포르틴 억제제 실시예 화합물 40/메틸셀룰로스(A.) 및 실시예 화합물 94/크레모퍼 EL(B.)의 처리에 의한 b2m-/- 마우스의 혈청 철분 수준의 완전한 교정.

[0823] 표 8 상승된 혈청 철분 수준을 낮추기 위한 β 2-저분자글로불린 결핍 마우스 모델에서 시험된 Fpn 억제제.

[0824] β 2-저분자글로불린 결핍 마우스들에 지정된 용량의 Fpn 억제제의 경구 투여 1시간 후(#) 또는 3시간 후(##)에 혈액을 수집하고, 혈청 철분 농도를 측정하였다. 혈청 철분 수준의 상대적 감소율(%)이 나타나 있으며, 이는 비히클-처리된 동물의 혈청 철분 값의 평균에서 Fpn 억제제가 투여된 동물의 혈청 철분 값의 평균을 빼서 계산하였다. 그 다음, 비히클과 화합물 처리된 그룹 사이의 평균 혈청 철분 값의 차이를 비히클 대조군 그룹의 혈청 철분의 평균으로 나눈 다음 백분율로 표시하였다. 값들은 성별에 따라 효능의 차이가 현저하였기 때문에, 암컷(♀) 및 수컷(♂) 동물에 대한 값은 별도로 열거하였다. 화합물 처리된 그룹과 비히클 처리된 그룹 사이에서 통계적으로 유의한(본페로니 후시험을 사용한 2방식 ANOVA) 차이가 관찰되었다(*** p<0.001; ** p<0.01, * p<0.05).

[0825] [표 8]

실시예 화합물 번호		혈청 철분 감소 (%)	
		용량 20 mg/kg	용량 60 mg/kg
1	♀	31**	52**
	♂	31**	59**
2	♀	27	57**
	♂	29	66**
40#	♀	0	13
	♂	35**	32**
40#	♀	nd	10
	♂	nd	58**
94##	♀	nd	47
	♂	nd	67
127	♀	47***	74***
	♂	21	83**
208##	♀	9	49***
	♂	44	67**

[0826]

[0827] 10. β 2-저분자글로불린 결핍 마우스에서의 철분 과다의 예방

[0828] 장내 헵시딘 수준 감소와 철분 흡수 증가로 인해, 표준 식이를 급여한 β2-저분자글로불린 결핍(b2m-/-) 마우스는 간, 심장 및 췌장에 과량의 철을 축적한다. 예비 연구는 b2m-/-에서의 간 철분 축적이 3-4주령에 시작되며, 간 철분 수준은 6주령의 야생형(WT) 마우스의 간 철분 함량의 4배에 달함을 보여주었다. 또한, 이유(weaning) 직후 3주령의 b2m-/- 마우스에 저 철분 함량(LID)의 식이를 공급하는 것은 6-7주령까지 간 철분 부하(loading)를 방지하였다. b2m-/- 마우스에서 간 철분 부하를 방지하기 위한 Fpn 억제제의 효능을 연구하였다. LID가 공급된 3주령 b2-/- 마우스에 Fpn 억제제 또는 비히클(메틸셀룰로스; 10 ml/kg)을 투여하였다. 마우스는 1 mM ⁵⁸Fe(II)-설레이트 및 10 mM 아스코르브산이 보충된 음용수를 이용할 수 있었다. Fpn 억제제 또는 비히클의 투여 후, 철 함유수(iron-containing water)에 노출시키는 것을 14일 동안 반복하였다. 마우스를 안락사시키고, 간 및 비장의 철분 함량을 ICP-OES(모두 철 동위원소)로 분석하고, 간 조직은 또한 ⁵⁸Fe 농도에 대하여 분석하였다(ICP-MS). 도 9에 요약된 데이터는 2주 동안의 Fpn 억제제의 경구 투여가 b2m-/- 마우스에서 간 철분 부하를 방지하고, 비장 철분 농도를 증가시켜, 장 및 비장 모두에서 페로포르틴의 억제를 나타내는 것을 보여준다.

[0829] 이들 데이터는 b2-/- 마우스에서 간 철분 부하를 방지하는데 대한 소분자량 페로포르틴 억제제의 효능을 입증하였으며, 이는 질환 관련 모델의 개념의 증거를 제공한다.

[0830] **표 9** 간 철분 과다의 억제를 위한 β2-저분자글로불린 결핍 마우스 모델에서 시험된 Fpn 억제제.

[0831] β2-저분자글로불린 결핍 마우스를 지정된 용량의 Fpn 억제제로 14일간 처리한 후(p.o.; b.i.d) 간 및 비장을 수집하였다. 전체 간 및 비장 조직 철분 농도를 ICP-OES를 사용하여 측정하고, ⁵⁸Fe 간 농도를 ICP-MS로 결정하였다. 조직 철분 수준의 상대적 변화율(%)이 나타나 있으며, 이는 Fpn 억제제가 투여된 동물의 조직 철분 값의 평균과 비히클 처리된 동물의 조직 철분 값의 평균 사이의 차이를 비히클 대조군의 평균으로 정규화시켜 계산하였다. 값들은 성별에 따라 효능의 차이가 현저하였기 때문에, 암컷(♀) 및 수컷(♂) 동물에 대한 값은 별도로 열거하였다. 화합물 처리된 그룹과 비히클 처리된 그룹 사이에서 통계학적으로 유의한(본페로니 시험후로 2방식 ANOVA) 차이가 관찰되었다(*** p<0.001; ** p<0.01, * p<0.05). nd, 측정되지 않음; na, 이용될 수 없음.

[0832] **[표 9]**

실시예 화합물 번호		전체 비장 철분 증가율 (%)		전체 간 철분 감소율 (%)		⁵⁸ Fe 간 철분 감소율 (%)	
		용량 (mg/kg)					
		20	60	20	60	20	60
1	♀	21	65	-1	15	4	59
	♂	28	49	16	25	-8	22
2	♀	13	1	26	45	60**	77***
	♂	18	-20	10	28	24	70
40	♀	50*	85***	32	67*	44	80*
	♂	25	24	31	69***	53*	81***
40	♀	nd	9	nd	66	nd	67
	♂	nd	36	nd	85**	nd	95**
94	♀	nd	65	nd	57	nd	na
	♂	nd	41	nd	79	nd	na
127	♀	71*	51	-38	2	34	63***
	♂	-7	-16	50**	65***	71***	73***
208	♀	56**	150***	15	8	71*	87**
	♂	21	43	41	84**	58	94**

[0833] **11. 중간성 β-지중해 빈혈 마우스 모델에서 빈혈, 무효조혈 및 철분 과다의 개선**

[0835] β-지중해 빈혈은 헤모글로빈의 β-글로빈 유전자의 돌연변이로 인한 유전적 빈혈로 수명이 단축된 비정상 적혈구 세포를 생성한다. 가장 심각한 형태인, 중증성 지중해 빈혈(thalassemia major)은 이차적 철분 과다를 유발하는 수혈을 필요로 한다. 중간성 지중해 빈혈 환자는 중등도의 수혈 의존성 빈혈을 갖지만, 여전히 무효조혈 및 헵시딘 생성의 만성 억제로 인한 철분 과다가 발생한다.

- [0836] 이전의 실시예에 나타난 바와 같이, 헵시딘과 유사하게 경구용 페로포르틴(Fpn) 억제제는 시험관 내 세포로부터 철분의 페로포르틴 매개성 방출을 차단하고, 야생형 마우스에 투여시 혈장 철분을 일시적으로 감소시킨다. 이들 발견 및 공개된 연구(Schmidt PJ, et al., Blood 2013, Guo S, et al, JCI, 2013 and Casu C. et al, Blood, 2016)에 기초하여, 노화 적혈구로부터 철분 흡수 및 재이용을 제한함으로써 중간성 지중해 빈혈에서 철분 부하를 방지하고 적혈구생성을 개선하는 능력에 대하여 Fpn 억제제를 시험하였다. Fpn 억제제의 효능을 수혈-의존성 β -지중해 빈혈 마우스 모델을 사용하여 연구하였다. $\beta 1$ 및 $\beta 2$ 글로빈 유전자의 이형접합 결손을 가진 마우스(Hbb th3/+ 마우스라 칭함)는 수혈-의존성 빈혈, 무효조혈, 비장비대증 및 비장, 간 및 신장에서의 이차적 철분 과다가 발생한다. 이형접합 Hbb th3/+ 마우스는 8-18주령에 잭슨 실험실(B6;129P-Hbb-b1tm1Unc Hbb-b2tm1Unc/J, Stock Number: 002683)로부터 공급받았고, 실험 동안 저 철분 식이(Harlan Provimu Kliba 2039, 13.4 ppm Fe)를 선택적으로 제공받았다. Hbb th3/+ 마우스에 20 또는 60 mg/kg의 화합물 또는 비히클로서 메틸 셀룰로스(10ml/kg, Sigma, Cat. 274429)를 1일 2회 투여하였다. 두 용량 사이에서, 마우스는 1 mM $^{58}\text{Fe(II)}$ -설페이트(Vifor Pharma, Batch No. ROR 3096) 및 10 mM 아스코르브산(Sigma, Cat. 795437)이 보충된 음용수를 6 시간 동안 이용할 수 있었다. 음용수에 공급된 $^{58}\text{Fe(II)}$ -설페이트의 농도는 철분 함량이 250 ppm인 표준 로덴트 식이의 섭취를 대체하도록 조절되었다. $^{58}\text{Fe(II)}$ -설페이트 및 아스코르브산을 포함하지 않는 물을 나머지 18시간 동안 제공하였다. Fpn 억제제 또는 비히클의 투여 이후 철분을 함유하는 물에 노출시키는 과정을 개별 실험에서 20 내지 46일 동안 반복하였다.
- [0837] 야생형 및 b2m-/- 마우스에서 이전에 나타난 바와 같이, Hbb th3/+ 마우스에 3시간 동안 투여된 Fpn 억제제는 이러한 마우스 균주에서도 혈청 철분 수준을 효율적으로 감소시켜(표 10), 이들 소분자의 철분을 제한하는 능력을 입증하였다.
- [0838] Hbb th3/+ 마우스는 헤모글로빈 수준이 70 - 80 g/L의 범위인 빈혈을 갖는다. 2주 동안 Hbb th3/+ 마우스에의 Fpn 억제제의 경구 투여는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 헤모글로빈 수준을 현저하게 증가시켰다(표 10). 비히클 처리된 그룹과 비교하여 화합물이 투여된 그룹의 헤모글로빈 수준의 변화는 연구 종료까지 19 - 22 g/L에 이르렀다. 추가의 혈액학적 파라미터를 자동화 혈구 분석기를 사용하여 말단 혈액에서 측정하였다. Hbb th3/+ 마우스를 Fpn 억제제로 처리하는 것은 적혈구 개수, 헤마토크리트를 증가시키고, 망상적혈구의 농도 및 적혈구 분포 폭(RDW)을 감소시켜, 개선된 적혈구생성을 나타내었다. 또한, Fpn 억제제를 투여한 Hbb th3/+ 마우스는 비히클 그룹과 비교하여 현저히 낮은 혈중 백혈구 개수를 가지며, 질환 모델에서 병리학적으로 변경된 파라미터를 교정하는 데 있어서 Fpn 억제제의 유익한 효과를 추가로 입증하였다. 따라서, Fpn 억제제는 빈혈을 현저하게 개선시켰고, 중간성 지중해 빈혈 마우스 모델에서 혈액 성분을 교정하였다.
- [0839] Hbb th3/+ 마우스의 무효조혈은 비장에서 적혈구 전구체의 과도한 증식을 유발하여 비장비대증을 발생시킨다. Fpn 억제제를 이용한 Hbb th3/+ 마우스의 처리는 비장 중량을 현저히 감소시키므로, 비장비대증을 회기시킬 수 있는 Fpn 억제제의 가능성을 강조한다(표 10).
- [0840] 유동 세포측정 및 Ter119(eBioscience, Cat. 17-5921) 및 CD44 (BioLegend, Cat. 103028) 마커를 사용하여 골수 및 비장내 적혈구 전구체를 분화시키는 백분율을 분석함으로써 적혈구생성에 대한 Fpn 억제제의 효과를 연구하였다. Fpn 억제제로 처리된 Hbb th3/+ 마우스로부터 분리된 골수 또는 비장 세포는 비히클 처리된 Hbb th3/+ 마우스와 비교하여 초기 적혈구 전구체 전적혈구 모세포(proerythroblasts), 호염기성 및 다색성 적혈구 모세포의 퍼센티지를 현저하게 감소시키고, 성숙 적혈구의 퍼센티지를 증가시킨다(표 10). 이들 데이터는 Fpn 억제제가 Hbb th3/+ 마우스에서 무효조혈을 개선시키고, 혈중 개선된 혈액학적 파라미터와 일치함을 입증하였다.
- [0841] Hbb th3/+ 마우스 및 지중해 빈혈 환자에서의 혈청 에리트로포이에틴 수준은 빈혈, 저산소증 및 무효조혈에 반응하는 피드백으로 인하여 상향 조절된다(Guo et al. JCI, 2013). Fpn 억제제로 처리된 Hbb th3/+ 마우스는 비히클 그룹과 비교하여 혈청 에리트로포이에틴이 현저하게 적게 생성되었는데(DuoSet ELISA R&D Systems, Cat. DY959), 이는 부분적으로 교정된 빈혈 및 개선된 적혈구생성으로 인한 것일 가능성이 높다(표 10).
- [0842] Hbb th3/+ 마우스에서의 상승된 에리트로포이에틴 수준은 헵시딘을 억제하는 것으로 알려진 적혈구 조절제 호르몬인, 에리트로페론(erythroferone)의 과발현을 유도하였다(Kautz L. et al., Nat. Genet., 2014). 감소된 혈청 에리트로포이에틴과 일치하여, 에리트로페론 mRNA 발현은 비히클만을 투여한 마우스와 비교하여 Fpn 억제제 처리된 Hbb th3/+ 마우스의 비장에서 현저히 감소되었다(표 10). 에리트로페론은 골수의 적혈구생성의 결과로서 Hbb th3/+ 마우스의 비장에서 크게 증식하는 적혈구 전구체에 의하여 생성된다. 따라서, 비장에서의 에리트로페론 발현에 대한 Fpn 억제제의 효과는 개선된 적혈구생성에 의하여 매개된다.

[0843] 지중해 빈혈 환자에서 무효조혈 및 만성적으로 낮은 헵시딘 수준으로 인한 증가된 철분 요구는 기관 철분 부하 및 관련 병적 상태(morbidity), 예컨대 간세포 암종 및 심부전을 야기한다(Rivella S. Haematologica, 2015). Hbb th3/+ 마우스는 간, 비장 및 신장에서의 높은 철 함량 및 십이지장 내 증가된 페로포르틴 발현에 비하여 부적당하게 낮은 헵시딘 수준으로 인해 과량의 철분을 흡수한다(Gardenghi S., Blood, 2007). 비히클 또는 Fpn 억제제로 처리된 Hbb th3/+ 마우스의 기관에서의 전체 간 철분 및 ⁵⁸Fe 함량은 유도 결합 플라즈마 광 방출 분광법(ICP-OES) 및 유도 결합 플라즈마 질량 분석계(ICP-MS)에 의하여 각각 분석되었다. Fpn 억제제를 투여한 Hbb th3/+ 마우스의 간 및 비장내 ⁵⁸Fe 농도는 비히클 처리된 마우스의 농도와 비교하여 현저히 더 낮아서, Fpn 억제제가 기관 철분 축적을 방지함을 나타낸다(표 10).

[0844] Fpn 억제제는 전신적으로 이용 가능하므로, 십이지장, 비장 및 간을 포함한, 모든 페로포르틴 발현 조직에서의 철분 배출을 차단할 수 있다. 따라서, Fpn 억제제는 십이지장으로부터의 철분 흡수를 방지할 것으로 기대되지만, 간 및 비장에 존재하는 철분을 제거할 수는 없었다. 실제로, Fpn 억제제 또는 비히클로 처리된 마우스의 전체 간 철분은 변화지 않았다(도시하지 않음). 중요하게는, Fpn 억제제는 Hbb th3/+ 마우스의 비장 및 간에서의 ⁵⁸Fe 농도를 현저히 감소시킴으로써, 이들 소분자가 철분 부하를 방지할 수 있음을 보여준다.

[0845] 또한, 형광 지시제인 CM-H₂DCFDA(Thermo Fisher Scientific, Cat. C6827)을 사용하여 골수 세포에서 반응성 활성 산소종(ROS)을 검출하였다. 유동 세포측정 분석은 Fpn 억제제가 비히클 처리된 Hbb th3/+ 마우스와 비교하여 성숙 적혈구 세포에서 ROS를 현저하게 감소시킴을 보여주었다(표 10).

[0846] 이들 데이터는 빈혈 및 무효조혈의 개선뿐만 아니라, 비장비대증 감소 및 중간성 β-지중해 빈혈의 질환 모델에서 추가의 간 및 비장 철분 부하 방지에 있어서 경구 투여된 소분자량 페로포르틴 억제제의 질환 개질 능력을 입증하였다.

[0847] [표 10]

파라미터	실시예 화합물 1	실시예 화합물 2	실시예 화합물 40	실시예 화합물 127
20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 혈청 철분 감소	49 / 66%	50 / 69%	28 / 58%	68 / 81%
20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 20-48 일에서 빈혈의 교정	6 / 20 g/d	3 / 11 g/L	6 / 13 g/L	12 / 20 g/L

[0848]

<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 혈중 적혈구 개수 증가</u>	<u>4 / 8%</u>	<u>0 / 33%</u>	<u>2 / 22%</u>	<u>0 / 36%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 혈중 망상적혈구 개수 증가</u>	<u>8 / 39%</u>	<u>0 / 11%</u>	<u>19 / 43%</u>	<u>16 / 61%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 헤마토크리트 증가</u>	<u>0 / 4%</u>	<u>0 / 15%</u>	<u>0 / 1%</u>	<u>3 / 20%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 RDW 감소</u>	<u>3 / 16%</u>	<u>0 / 15%</u>	<u>NA / NA</u>	<u>19 / 25%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 백혈구 개수 감소</u>	<u>32 / 44%</u>	<u>29 / 55%</u>	<u>0 / 36%</u>	<u>46 / 66%</u>
<u>골수 적혈구내 ROS 감소</u>	<u>20 / 45%</u>	<u>13 / 65%</u>	<u>NA / NA</u>	<u>NA / 75%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 상대 비장 중량 감소</u>	<u>23 / 59%</u>	<u>16 / 47%</u>	<u>23 / 48%</u>	<u>40 / 61%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 ⁵⁸Fe 비장 철분 함량 감소</u>	<u>14 / 48%</u>	<u>13 / 40%</u>	<u>19 / 51%</u>	<u>43 / 68%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 간 ⁵⁸Fe 부하 방지</u>	<u>12 / 40%</u>	<u>14 / 47%</u>	<u>20 / 48%</u>	<u>39 / 59%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 혈청 에리트로포이에틴 감소</u>	<u>64 / 78%</u>	<u>4 / 27%</u>	<u>6 / 37%</u>	<u>32 / 33%</u>
<u>20 / 60 mg/kg 화합물에 의한 비장 에리트로페틴 mRNA 감소</u>	<u>82 / 292%</u>	<u>461 / 639%</u>	<u>NA / NA</u>	<u>1012 / 3031%</u>

[0849]

[0850]

표 10. 중간성 지중해 빈혈 마우스 모델(Hbb th3/+ 마우스)에서의 페로포르틴 억제제의 효능. 지시된 Fpn 억제제를 20일 동안(실시에 화합물 1 및 2), 27일 동안(실시에 화합물 127) 또는 46일 동안(실시에 화합물 40) 1일 2회 투여하였다. 데이터는 헤모글로빈에 대한 비히클 대조 그룹과의 차이로서 및 도시된 다른 모든 파라미터에 대한 비히클 대조 그룹에 대한 변화율(%)로서 표현된다.

[0851]

실시에 화합물의 제조

[0852]

일반적 실험 세부사항

[0853]

시판중인 시약 및 용매(HPLC 등급)를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼을 중수소화 용매 중의 브루커(Bruker) DRX 500MHz 분광계, 브루커 DPX 250MHz 분광계 또는 브루커 어벤스(Acance) 분광계 400MHz 상에서 기록하였다. 화학 이동(δ)은 백만분을 단위이다.

[0854]

적합한 SNAP 카트리지와 및 구배를 사용하는 바이오테이지 아이솔레라 시스템즈(Biotage Isolera systems) 상의 정상 상 실리카에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 화합물을 정제하였다. 대안적으로, 화합물을 적합한 C18 SNAP 카트리지와 및 역상 용출액으로 바이오테이지 아이솔레라 시스템즈를 사용하여 또는 제조 HPLC에 의하여(달리 언급하는 경우) 역상에서 정제하였다.

[0855]

HPLC-MS 분석

[0856] 방법 A(MET/CR/1673)

컬럼	Supelco Ascentis ExpresS(Part No. 53802-U) 2.1×30mm, 2.7 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산	
	B, 아세트니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0	5
	1.5	100
	1.61	5
유량	1ml/min	
주사 용적	3 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan PoS(Shimadzu): 100-1000Scan PoS(MS14): 130-850	

[0857]

[0858] 방법 B (MET/CR/1600)

컬럼	Phenomenex Gemini-NX C18 (Part No. 00D-4453-B0) 2.0 x100mm, 3 μ m 컬럼	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 2mM 중탄산암모늄, pH 10으로 완충됨	
	B, 아세트니트릴	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	5.50	100
	5.92	5
유량	0.5ml/min	
주사 용적	3 μ l	
검출		
시그널	UV 215	

[0859]

PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 100-1000	

[0860]

[0861] 방법 C(MET/CR/1416)

컬럼	Waters Atlantis dC18 (Part No. 186001295) 2.1×100mm, 3 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산	
	B, 아세트니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	5.00	100
	5.40	100
	5.42	5
유량	0.6ml/min	
주사 용적	3 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 100-1000	

[0862]

[0863] 방법 D - (MET/uPLC/AB101)

컬럼	Phenomenex Kinetix-XB C18 (Part No.00D-4498-AN) 2.1×100mm, 1.7 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산	
	B, 아세트니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	5.30	100
	5.80	100
	5.82	5
유량	0.6ml/min	
주사 용적	1 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 200-400nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-850	

[0864]

[0865] 방법 E - (MET/CR/1278)

컬럼	Waters Atlantis dC18 (Part No. 186001291) 2.1×50mm, 3 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산	

[0866]

	B, 아세토니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	2.50	100
	2.70	100
	2.71	5
	3.50	5
유량	1ml/min	
주사 용적	3 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan PoS(Shimadzu): 100-1000Scan PoS(MS14): 130-850	

[0867]

[0868]

방법 F - MET/CR/0990

컬럼	Phenomenex Gemini-NX C18 (00B-4453-B0) 2.0×50mm, 3 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 2mM 중탄산암모늄, pH 10으로 완충됨	
	B, 아세토니트릴	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	1
	1.80	100
	2.10	100
	2.30	1
	3.50	1
유량	1ml/min	
주사 용적	3 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-850	

[0869]

[0870] 방법 G - MET/CR/2044

컬럼	Thermodisher Hypercarb™ 다공성 흑연질 탄소 2.1mm×50mm, 3μm	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, HPLC 등급 물 pH-5 중의 25mM 아세트산암모늄	
	B, HPLC 등급 아세토니트릴 중의 25mM 아세트산암모늄	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	2
	4	100
	5	100
	6	2
	6.5	2

[0871]

유량	0.5ml/min
주사 용적	3μl
검출	
시그널	UV 215
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm 단계: 1nm
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-850

[0872]

[0873] 방법 H - METUPLCMS-A-004

컬럼	Acquity UPLC BEH C18 2.1mm×50mm, 1.7 μM	
컬럼 온도	주위 온도	
이동상	A, 물 /아세토니트릴, 9:1 + 0.1% 포름산	
	B, 아세토니트릴/물, 9:1 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	1.5	100
	1.7	100
	1.8	5
	2.0	5
유량	0.7ml/min	
주사 용적	4μl	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-800	

[0874]

[0875] 방법 I - METUPLCMS-A-006

컬럼	Acquity UPLC HSS T3 2.1mm×100mm, 1.8 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 /아세트니트릴, 9:1 + 0.1% 포름산	
	B, 아세트니트릴/물, 9:1 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	5.30	100
	5.80	100
	5.82	5
	6.00	5
유량	0.7ml/min	
주사 용적	4 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-800	

[0876]

[0877] 방법 J - METUPLCMS-A-007

컬럼	Acquity UPLC BEH C18 2.1×100mm, 1.7 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 2mM 중탄산암모늄	
	B, 아세트니트릴 : 2mM 중탄산암모늄 (95 :5)	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	5
	5.30	100
	5.80	100
	5.82	5
	6.00	5
유량	0.6ml/min	
주사 용적	4 μ l	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-800	

[0878]

[0879] 방법 K - MET/UPLCMS-A/013

컬럼	Acquity UPLC HSS T3 2.1×100mm, 1.8 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산, 아세토니트릴 + 0.1% 포름산(90:10)	
	B, 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 물 + 0.1% 포름산(90:10)	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.00	30
	5.30	100
	5.80	100
	5.82	30
	6.00	30
유량	0.6ml/min	
검출		
시그널	UV 215	
PDA 스펙트럼	범위: 210-420nm	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 150-800	

[0880]

[0881] 방법 L - MET-THERMOMS-B-015

[0882]

컬럼	X-bridge C-18	
	250×4.6mm, 5 μ m	
컬럼 온도	NA	
주사 용적	10 μ l	
이동상	A, 2mM 중탄산암모늄(pH-10)/ 역상 NH ₃ 을 사용하여 조절된 pH 10	
	B, 아세토니트릴	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0.0	5
	10.0	100
	10.5	100
	11.0	5
	12.0	5
검출		
시그널	UV 215	
MSD 시그널 설정	Scan Pos: 50-1000	

[0883]

[0884] 방법 M - MET/CR/1410

컬럼	Phenomenex Kinetex Core-Shell C18 (Part No. 00D-4601-AN) 2.1×50mm, 5 μ m	
컬럼 온도	40℃	
이동상	A, 물 + 0.1% 포름산	
	B, 아세토니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%) (B)
	0.00	5
	1.20	100
	1.30	100
	1.31	5
유량	1.2ml/min	
주사 용적	3 μ l	

[0885]

[0886] 제조 HPLC - 중성 pH 방법

컬럼	Waters Sunfire C18 (Part no.186003971) 30×100mm, 10 μ m	
컬럼 온도	실온	
이동상	A, 물	
	B, 아세토니트릴	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0	10
	2	10
	2.5	15
	14.5	100
	15.5	100
	16	10
	17	10

[0887]

유량	40ml/min
주사 용적	1500 μ l
검출	
시그널	UV 215

[0888]

[0889] 제조 HPLC - 저 pH 제조방법(산성)

컬럼	Waters Sunfire C18 (Part no.186003971) 30×100mm, 10 μ m	
컬럼 온도	실온	
이동상	A. 물 + 0.1% 포름산	
	B. 아세트니트릴 + 0.1% 포름산	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0	5
	2	5
	2.5	10
	14.5	100
	15.5	100
	16	5
	17	5
유량	40ml/min	
주사 용적	1500 μ l	
검출		
시그널	UV 215	

[0890]

[0891] 제조 HPLC - 고 pH 제조방법(염기성)

컬럼	Waters Xbridge C18 (Part no.186003930) 30×100mm, 10 μ m	
컬럼 온도	실온	
이동상	A. 물+ 0.2%수산화암모늄	
	B. 아세트니트릴 + 0.2% 수산화암모늄	
구배	시간(분)	유기물(%)
	0	5
	2.5	5
	16.05	95
	18.2	95
	19.1	5
	20	5
유량	40ml/min	
주사 용적	1500 μ l	
검출		
시그널	UV 215	

[0892]

[0893] 약어

- [0894] AcOH 아세트산
- [0895] AIBN 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)
- [0896] BH₃ 보란
- [0897] Boc₂O 디-*tert*-부틸 디카보네이트
- [0898] CaCO₃ 탄산칼슘
- [0899] CBz 벤질옥시 카바메이트

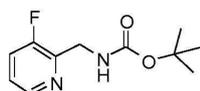
[0900]	CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
[0901]	CHCl ₃	클로로포름
[0902]	d	일
[0903]	DAST	N-에틸-N-(트리플루오로-λ-4-설파닐)에탄아민
[0904]	DBU	1,8-디아자비사이클로헥센-7-엔
[0905]	DCC	N,N'-디사이클로헥실카보디이미드
[0906]	DCE	1,2-디클로로에탄
[0907]	DCM	디클로로메탄
[0908]	DIAD	디이소프로필 아조디카복실레이트
[0909]	DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[0910]	DMAP	N,N-디메틸피리딘-4-아민
[0911]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0912]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0913]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0914]	EtOH	에탄올
[0915]	h	시간
[0916]	HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리디니움-3-옥사이드 헥사플루오로 포스페이트
[0917]	HCl	염산
[0918]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0919]	IPA	이소프로필 알코올
[0920]	K ₂ CO ₃	탄산칼륨
[0921]	KO ^t Bu	칼륨 tert-부톡사이드
[0922]	KHMDS	칼륨 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디시라잔-2-이드
[0923]	KHSO ₄	중황산칼륨
[0924]	LiAlH ₄	수소화리튬알루미늄
[0925]	LiCl	염화리튬
[0926]	LiOH	수산화리튬
[0927]	MeCN	아세토니트릴
[0928]	MeI	요오드화메틸
[0929]	MeOH	메탄올
[0930]	min	분
[0931]	MW	분자량
[0932]	NaBH ₄	붕수소화나트륨

- [0933] NaHCO₃ 탄산수소나트륨
- [0934] NaH 수소화나트륨(미네랄 오일중 60%)
- [0935] NaOH 수산화나트륨
- [0936] NBS *N*-브로모석신이미드
- [0937] NCS *N*-클로로석신이미드
- [0938] NH₄Cl 염화암모늄
- [0939] Pd/C 탄소상 팔라듐
- [0940] PdCl₂(dppf) 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)
- [0941] Pd₂dba₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0942] PPh₃ 트리페닐포스핀
- [0943] PTSA *p*-톨루엔설폰산
- [0944] TBME *tert*-부틸 메틸 에테르
- [0945] TBSCl *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0946] TEA 트리에틸아민
- [0947] TFA 트리플루오로아세트산
- [0948] TMOF 트리메틸 오르토포르메이트
- [0949] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0950] **중간체**

[0951] **위의 도식 A:**

[0952] ***tert*-부틸 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바메이트(A1)**



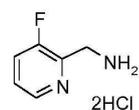
[0953]

[0954] EtOH(300 ml) 중의 3-플루오로피리딘-2-카보닐트릴(8.0 g, 6.55 mmol), 디-*tert*-부틸 디카보네이트(15.7 g, 72.07 mmol), TEA(10.05 ml, 72.07 mmol)의 현탁액을 N₂로 퍼징시켰다. Pd/C(10 중량%, 0.7 g, 6.55 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 수소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, MeOH(100 ml)로 린싱하고, 여액을 진공하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(구배 용출 0-70% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물(11.3 g, 72%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0955] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): δ[ppm]= 8.41 - 8.31 (m, 1H), 7.65 (ddd, J = 10.1, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)

[0956] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 226.9 [M+H]⁺

[0957] **(3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)**



[0958]

[0959] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(150 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바메이트(A1)(11.3 g, 47.45 mmol) 및 12M HCl(59.3 ml, 711.72 mmol) 을 40°C에서 2시간 동안 처리하여 표제 화합물

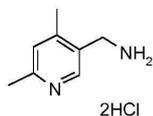
(9.7 g, 100%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0960] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 9.7, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H)

[0961] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 126.9 [M+H]⁺

[0962] 위의 도식 B:

[0963] (4, 6-디메틸피리딘-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드(B1)



[0964]

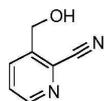
[0965] MeOH(150 ml) 중의 4,6-디메틸피리딘-3-카보니트릴(0.15 g, 1.135 mmol)을 50bar 및 상온에서 H₂를 사용하여 1 ml/min의 유량에서 1M HCl(1 ml)의 용액 속으로 탄소상 10% 팔라듐으로 H-큐브 처리하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물(190 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. 정제 없이 사용하였다.

[0966] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.62 - 8.42 (m, 3H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 3H)

[0967] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 136.9 [M+H]⁺

[0968] 위의 도식 C:

[0969] 2-(하이드록시메틸)벤조니트릴(C1)



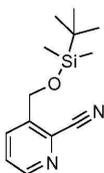
[0970]

[0971] THF(1.51 ml) 중의 1M BH₃을 THF(5 ml) 중의 3-포르밀피리딘-2-카보니트릴(200 mg, 1.51 mmol)의 빙냉(0°C) 용액으로 가하였다. 반응을 상온으로 가온시키고, 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙/수(25 ml)로 투입하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(구배 20-100% EtOAc/헵탄으로 용출)로 정제하여 표제 화합물(45.5 mg, 22.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0972] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.55 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H)

[0973] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 134.85 [M+H]⁺

[0974] 2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}벤조니트릴(C2)



[0975]

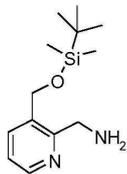
[0976] DCM(0.369 ml, 0.369 mmol) 중의 1M TBSCl을 DMF(2 ml) 중의 3-(하이드록시메틸)피리딘-2-카보니트릴(C1)(45 mg, 0.335 mmol)과 이미다졸(46 mg, 0.671 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(0-50% EtOAc-헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(44 mg, 52.8%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0977] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz,

1H), 4.94 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)

[0978] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 249.00 $[M+H]^+$

[0979] (3- $\{[(tert\text{-부틸디메틸실릴})\text{옥시}]\text{메틸}\}$ 피리딘-2-일)메탄아민(C3)

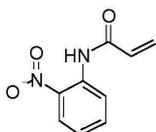


[0980]

[0981] THF(0.09 ml) 중의 2M LiAlH₄를 THF(3 ml) 중의 3- $\{[(tert\text{-부틸디메틸실릴})\text{옥시}]\text{메틸}\}$ 피리딘-2-카보니트릴 (C2)(44 mg, 0.18 mmol)의 빙냉 용액(0°C)에 적가하였다. 반응물을 상온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(5 ml)에 이어서 H₂O(1 ml)를 가한 다음, 20% w/w NaOH(1 ml) 및 물(3 ml)을 가하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 22.4%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0982] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 252.95 $[M+H]^+$

[0983] N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)



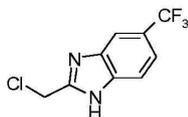
[0984]

[0985] 상온에서 아세톤(100 ml) 중의 2-니트로아닐린(5.0 g, 36.2 mmol)과 K₂CO₃(15.01 g, 108.6 mmol)의 교반 현탁물에 아크릴로일 클로라이드(11.8 ml, 145 mmol)를 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(구배 용출 10-15% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물(6.95 g, 78%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0986] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 10.59 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.28 (m, 2H), 5.89 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H)

[0987] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 192.9 $[M+H]^+$

[0988] 2-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(E)

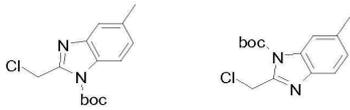


[0989]

[0990] 12M HCl(1 ml, 12 mmol)을 수증(20 ml) 4-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민(1 g, 5.68 mmol)과 클로로아세트산(0.590 g, 6.25 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 추가로 12M HCl(4 ml, 48 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 상온으로 냉각하고, MeOH 중의 7M 암모니아를 염기성이 될 때까지 가하여 퀀칭시키고, EtOAc(3×20 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(20 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 조 표제 화합물(0.571 g, 24%, 순도 56%)을 자색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0991] HPLCMS(방법 E): $[m/z]$: 234.85 $[M+H]^+$

[0992] **tert-부틸 2-(클로로메틸)-6-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(F)**



[0993]

[0994] DMF(20 ml) 중의 2-(클로로메틸)-6-메틸-1H-1,3-벤조디아졸(1 g, 6 mmol) 용액에 DIPEA(1.4 g, 11 mmol)에 이어서 Boc 무수물(1.8 g, 8 mmol)을 가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 물을 반응물에 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 n-헥산 대 에틸 아세테이트/n-헥산(5:95) 대 헥산을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 필요한 생성물(0.7 g, 22%)을 황색 오일로서 수득하였다. 필요한 생성물을 혼합물로서 수득하고 이는 분리 가능하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0995] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.74 (s, 9H), 1.73 (s, 9H),

[0996] **N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(G)**



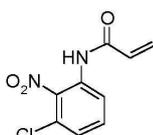
[0997]

[0998] 아세톤(10 ml) 중의 3-플루오로-2-니트로아닐린(500 mg, 3.20 mmol)과 K₂CO₃(1.33 g, 9.61 mmol)의 N₂ 퍼징된 현탁액에 프로프-2-에노일 클로라이드(1.0 ml, 12.8 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반한 상태로 방치하였다. 반응물을 여과하고, 진공하에 농축하고 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-70% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(604 mg, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0999] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 10.58 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 9.8, 2.1Hz, 1H)

[1000] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 210.95 [M+H]⁺

[1001] **N-(3-클로로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(H)**



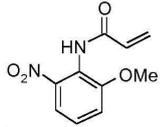
[1002]

[1003] 아크릴로일 클로라이드(1.03 ml, 12.67 mmol)를 아세톤(20 ml) 중의 3-클로로-2-니트로아닐린(0.729 g, 4.22 mmol)과 K₂CO₃ (2.34 g, 16.9 mmol)의 현탁액에 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 여과하고, 잔사를 아세톤으로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.52 g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1004] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.36 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.9, 0.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H)

[1005] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 227.00 [M+H]⁺

[1006] N-(2-메톡시-6-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(I)



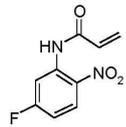
[1007]

[1008] 아세톤(30ml) 중의 2-메톡시-6-니트로아닐린(0.52 g, 3.09 mmol)과 K₂CO₃(1.71 g, 12.4 mmol)의 N₂ 퍼징된 교반 현탁액에 아크릴로일 클로라이드(0.754 ml, 9.28 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반한 상태로 방치하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄에 이어서 0-2% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.674 g, 96%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1009] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.82 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)

[1010] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 223.05 [M+H]⁺

[1011] N-(5-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(J)



[1012]

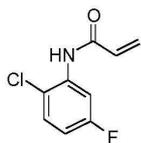
[1013] 아크릴로일 클로라이드(3.8 ml, 46.5 mmol)를 아세톤(100 ml) 중의 5-플루오로-2-니트로아닐린(2.4 g, 15.5 mmol)과 K₂CO₃(8.57 g, 62 mmol)의 현탁액에 서서히 가하고, 혼합물을 상온에서 3일 동안, 그리고 6시간 동안 환류에서 교반하였다. 추가로 아크릴로일 클로라이드(3.8 ml, 46.5 mmol) 및 DMAP(0.95 g, 7.75 mmol)를 가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 환류하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과하였다. 잔사를 아세톤으로 린싱하고, 합한 여액을 진공하에 증발시켰다. 수득한 잔사를 Et₂O(350 ml) 및 포화 NaHCO₃(aq)(200 ml)에 재용해시켰다. 혼합물을 15분 동안 격렬하게 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기 상을 포화 NaHCO₃(aq)(100 ml)의 추가 부분 및 염수(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 증발시켰다. 실리카 플러그(0-4% Et₂O/헵탄의 구배로 용출)를 통하여 플러싱하여 정제하여 표제 화합물(1.04 g, 32%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1014] ¹H-NMR (CDCl₃, 250MHz): d[ppm]= 10.83 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 1H), 6.53 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H)

[1015] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 211.15 [M+H]⁺

[1016] 위의 일반 도식 K-I:

[1017] N-(2-클로로-5-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K1)



[1018]

[1019] 상온에서 아세톤(80 ml) 중의 2-클로로-5-플루오로아닐린(3.0 g, 20.6 mmol)과 K₂CO₃(11.4 g, 82.4 mmol)의 N₂ 퍼징된 현탁액에 프로프-2-엔노일 클로라이드(5.0 ml, 61.8 mmol)를 적가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-35% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(3.99 g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1020] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.40 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H)

[1021] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 200.10 [M+H]⁺

[1022] **N-(6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K2)**



[1023]

[1024] 0℃에서 N-(2-클로로-5-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K1)(3.99 g, 17.4 mmol), 농축 H₂SO₄(15 ml) 및 AcOH(6 ml)의 N₂ 퍼징된 용액에 적색 발연 HNO₃(1.8 ml, 38.3 mmol)을 적가하고, 반응물을 2 시간 동안 교반하는 상태로 방치하였다. 반응 혼합물을 빙수로 투입하고, DCM(4×40 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축하고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-70% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.08 g, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1025] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.64 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 16.9, 1.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 10.1, 1.1 Hz, 1H)

[1026] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 244.95 [M+H]⁺

[1027] **N-(2,4-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K3)**



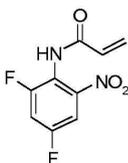
[1028]

[1029] 상온에서 아세톤(60 ml) 중의 2,4-디플루오로아닐린(2 g, 1.49 mmol)과 K₂CO₃ (8.56 g, 61.7 mmol)의 N₂ 퍼징된 현탁액에 프로프-2-에노일 클로라이드(3.7 ml, 46.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 여과하고, 농축하고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하고, 헵탄과 분쇄하여 표제 화합물(2.9 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1030] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.49 - 8.29 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.1, 1.4 Hz, 1H)

[1031] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 183.95 [M+H]⁺

[1032] **N-(2,4-디플루오로-6-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K4)**



[1033]

[1034] 0℃에서 N-(2,4-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K3)(2.9 g, 15.4 mmol), AcOH(5 ml) 및 농축 H₂SO₄(13 ml)의 N₂ 퍼징된 용액에 적색 발연 질산(1.6 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 빙수로 투입하고, 수득한 용액을 DCM(4×40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축하고, 헵탄과 분쇄하여 조 생성물(3.23 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물

(1.25 g, 35.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1035] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.17 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H)

[1036] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 229.05 [M+H]⁺

[1037] **N-(2,5-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K5)**



[1038]

[1039] 상온에서 아세톤(60 ml) 중의 2,5-디플루오로아닐린(1.5 ml, 15.5 mmol)과 K₂CO₃(6.42 g, 46.5 mmol)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(5.0 ml, 61.96 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 헵탄과 분쇄하여 표제 화합물(2.91 g, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1040] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.30 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H)

[1041] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 183.95 [M+H]⁺

[1042] **N-(3,6-디플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K6)**



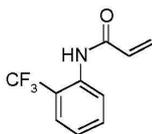
[1043]

[1044] 0°C에서 N-(2,5-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K5)(2.91 g, 15.9 mmol), AcOH(5 ml) 및 농축 H₂SO₄(13 ml)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에 적색 발연 HNO₃(1.6 ml, 34.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 빙수로 투입하고, 수득한 용액을 DCM(4×40 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)에 이어서 섬광 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.316 g, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1045] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.64 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 0.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 10.4, 0.7 Hz, 1H)

[1046] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 228.95 [M+H]⁺

[1047] **N-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드(K7)**



[1048]

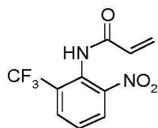
[1049] 아세톤(90 ml) 중의 2-(트리플루오로메틸)아닐린(3.1 ml, 24.83 mmol)과 K₂CO₃(10.3 g, 74.48 mmol)의 N₂ 퍼징된 현탁 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(8.0 ml, 99.30 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 여과하고, 진공하에 농축하고, 헵탄과 분쇄하여 표제 화합물(4.74 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1050] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.45 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 1H),

6.46 (dd, J = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H)

[1051] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 215.90 $[M+H]^+$

[1052] N-[2-니트로-6-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드(K8)

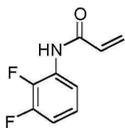


[1053]

[1054] 0°C에서 N-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드(K7)(4.64 g, 20.91 mmol), AcOH(5 ml) 및 농축 H₂SO₄(13 ml)의 N₂ 퍼징된 용액에 적색 발연 HNO₃(1.6 ml, 34.05 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 빙수로 투입한 다음, DCM(4×40 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.829 g, 12%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1055] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 260.95 $[M+H]^+$

[1056] N-(2,3-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K9)



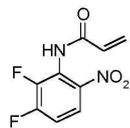
[1057]

[1058] 상온에서 아세톤(120 ml) 중의 2,3-디플루오로아닐린(3 ml, 31 mmol)과 K₂CO₃(12.9 g, 92.9 mmol)의 N₂ 퍼징된 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(10 ml, 124 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 농축하여 백색 고체를 수득하고 이를 헵탄으로부터 분쇄하여 표제 화합물(4.97 g, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1059] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $d[ppm]$ = 8.29 - 8.12 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 16.8, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.1, 1.3 Hz, 1H)

[1060] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 184.2 $[M+H]^+$

[1061] N-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K10)



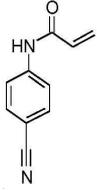
[1062]

[1063] 0°C에서 N-(2,3-디플루오로페닐)프로프-2-엔아미드(K9)(4.9 g, 26.8 mmol), AcOH(5 ml) 및 농축 H₂SO₄(13 ml)의 N₂ 퍼징된 용액에 질산(1.6 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 얼음/물로 투입하고, 용액을 DCM(5×30 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 ml)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이를 헵탄(100 ml)과 분쇄하였다. 현탁액을 여과하고, 잔사를 회수하여 파라/오르토 질산화 레지오이성질체 둘 다의 혼합물(6 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 산성 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(4.2 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1064] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 228.95 $[M+H]^+$

[1065] 위의 일반 도식 K-II:

[1066] N-(4-시아노페닐)프로프-2-엔아미드(K11)



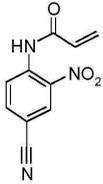
[1067]

[1068] 아크릴로일 클로라이드(0.69 ml, 8.46 mmol)를 아세톤(5 ml) 중의 4-아미노벤조니트릴(250 mg, 2.12 mmol)과 K₂CO₃(880 mg, 6.35 mmol)의 빙냉 현탁액에 가하였다. 혼합물을 18시간 동안 여과하는 한편, 상온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 잔사를 아세톤(5 ml)으로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 용출 구배 0-80% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(353 mg, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1069] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ[ppm]= 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 16.8, 1.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H)

[1070] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 173.45 [M+H]⁺

[1071] N-(4-시아노-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K12)

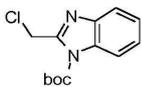


[1072]

[1073] 질산(0.6 ml)을 아세트산(2 ml)과 황산(4.75 ml) 중의 N-(4-시아노페닐)프로프-2-엔아미드(K11)(1.03 g, 5.75 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 빙냉수에 투입하고, 혼합물을 DCM(4 × 20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-90% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 93%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1074] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ[ppm]= 10.77 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.0, 0.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 10.1, 0.9 Hz, 1H)

[1075] tert-부틸 2-(클로로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(L)



[1076]

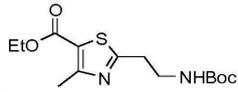
[1077] DCM(304 ml) 중의 2-(클로로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(10 g, 0.06 mol), BOC₂O(18 ml, 0.06 mol) 및 TEA(6.07 g, 0.06 mol)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 촉매량의 DMAP(0.73 g, 0.006 mol)를 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(150 ml), 염수(150 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-10% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(7 g, 44%)을 회백색 오일로서 수득하였다.

[1078] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 167.2 [M-Boc+H]⁺

[1079] 위의 일반 도식 I-1:

[1080] **에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실레이트(208)**

[1081]



[1082]

일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(15 ml) 중의 *tert*-부틸 (3-아미노-3-티옥소프로필)카바메이트(1.0 g, 5.34 mmol), CaCO₃(0.29 g, 2.93 mmol) 및 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(0.81 ml, 5.86 mmol)의 현탁액을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc와 물 사이에서 분할하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(2×80 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수(80 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-50% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.57 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1083]

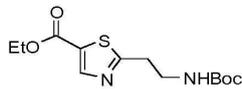
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 5.01 (br s, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 5.5, 5.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[1084]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 315.10 [M+H]⁺

[1085] **에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-5-카복실레이트(209)**

[1086]



[1087]

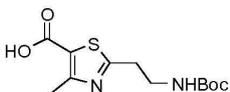
일반 절차 1과 유사한 방식으로, *tert*-부틸 N-(2-카바모티오일에틸)카바메이트(1 g, 4.89 mmol), 탄산칼슘(0.27 g, 3 mmol) 및 에틸 2-클로로-3-옥소프로파노에이트(0.81 g, 5 mmol)을 EtOH(15 ml) 중에서 배합하고, 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가로 2-클로로-3-옥소프로파노에이트(0.81 g, 5 mmol)를 가하고, 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 추가로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 물과 EtOAc 사이에서 분할하고, 혼합물을 EtOAc(3×80 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(80 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-60% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제하여 조 표제 화합물(743 mg)을 갈색 오일로서 수득하고, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 사용되었다.

[1088]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.05 [M+H]⁺

[1089] **2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실산(210)**

[1090]



[1091]

일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(30 ml)와 물(15 ml) 중의 에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실레이트(208)(1.57 g, 4.99 mmol) 및 LiOH(0.72 g, 30 mmol)을 반응시켜 표제 화합물(1.23 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1092]

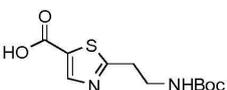
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 6.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

[1093]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 287.05 [M+H]⁺

[1094] **2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-5-카복실산(211)**

[1095]



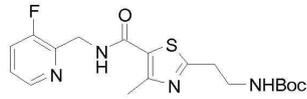
[1096]

일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml)와 물(10 ml) 중의 조 에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에

틸)-1,3-티아졸-5-카복실레이트(209)(743 mg, 2.47 mmol) 및 LiOH(300 mg, 12 mmol)을 반응시켜 조 표제 화합물(500 mg)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 사용하였다.

[1097] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 273.05 [M+H]^+$

[1098] *tert*-부틸 N-[2-(5-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-4-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(212)

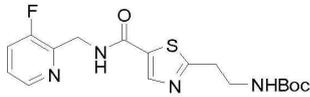


[1099]

[1100] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실산(210)(0.457 g, 1.6 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.349 g, 1.76 mmol), DIPEA(0.92 ml, 5 mmol) 및 HATU(0.73 g, 2 mmol)을 반응시켜 조 표제 화합물(1.26 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1101] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 395.1 [M+H]^+$

[1102] *tert*-부틸 N-[2-(5-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(213)

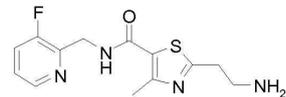


[1103]

[1104] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 조 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-5-카복실산(211)(500 mg), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(402 mg, 2.02 mmol), DIPEA(1.06 ml, 6 mmol) 및 HATU(840 mg, 2 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헵탄 이후 0-10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 부분 정제한 후, 조 표제 화합물(953 mg, 87% 순도)을 황색 잔사로서 수득하였다.

[1105] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 381.05 [M+H]^+$

[1106] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복사미드(214)



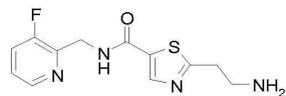
[1107]

[1108] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-[2-(5-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-4-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(212)(1.26 g) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제한 후, 표제 화합물 유리 염기(471 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1109] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)

[1110] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 295.05 [M+H]^+$

[1111] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카복사미드(215)



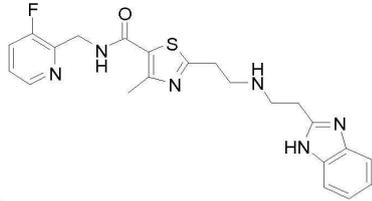
[1112]

[1113] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-[2-(5-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(213)(87%, 923 mg, 2.11 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제한 후, 표제 화합물

유리 염기(389 mg)를 황색 잔사로서 수득하였다.

[1114] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 280.95 $[M+H]^+$

[1115] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복스아미드(실시에 화합물 7)



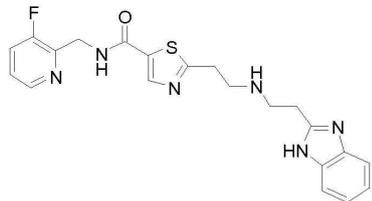
[1116]

[1117] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복스아미드(**214**)(471 mg, 1.6 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(295 mg, 1.54 mmol) 및 DBU(0.26 ml, 2 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고, 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(280 mg, 5 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후, 표제 화합물(115 mg, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1118] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): $d[ppm]$ = 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 4H), 3.14 - 3.05 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)

[1119] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 439.1 $[M+H]^+$

[1120] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카복스아미드(실시에 화합물 8)



[1121]

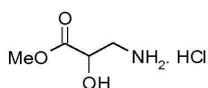
[1122] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-5-카복스아미드(**215**)(389 mg, 1.39 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(267 mg, 1.39 mmol) 및 DBU(0.25 ml, 2 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고, 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(230 mg, 4 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 3회 정제 후 표제 화합물(49 mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1123] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): $d[ppm]$ = 8.38 (dt, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 4.75 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 6H)

[1124] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 425.1 $[M+H]^+$

[1125] 위의 일반 도식 24:

[1126] 메틸 3-아미노-2-하이드록시프로판노에이트 하이드로클로라이드(332)

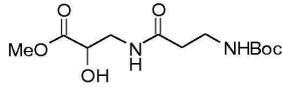


[1127]

[1128] 티오닐 클로라이드(1.8 ml, 20 mmol)를 빙냉 MeOH(60 ml)에 적가하고, 5분 동안 교반하였다. 3-아미노-2-하이드록시프로판산(1.04 g, 9.9 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1.54 g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1129] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.12 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.39 (dt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H)

[1130] 메틸 3-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-2-하이드록시프로판오에이트(332)



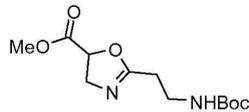
[1131]

[1132] 일반 절차 13과 유사한 방식으로, DCM(80 ml) 중의 메틸 3-아미노-2-하이드록시프로판오에이트 하이드로클로라이드(332)(4.35 g, 27.96 mmol), 3-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로판산(5.82 g, 30.76 mmol), TEA(4.68 ml, 34 mmol) 및 DCC(5.77 g, 28 mmol)를 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제한 후, 표제 화합물(5.12 g, 63%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1133] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 6.06 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.32 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

[1134] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 313.00 [M+Na]⁺

[1135] 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(334)



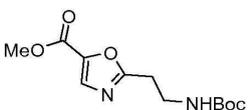
[1136]

[1137] 일반 절차 14와 유사한 방식으로, DCM(100 ml) 중의 메틸 3-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-2-하이드록시프로판오에이트(333)(3.63 g, 12.5 mmol), DAST (1.98 ml, 15 mmol) 및 K₂CO₃(3.46 g, 25 mmol)을 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(40-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출함)로 정제한 후, 표제 화합물(3.4 g, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1138] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.96 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 2.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[1139] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 272.95 [M+H]⁺

[1140] 일반 절차 16: 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(335)



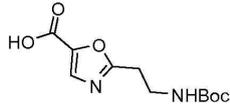
[1141]

[1142] DCE(30ml) 중의 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(334)(3.2 g, 11.75 mmol), NBS(2.3 g, 12.93 mmol) 및 AIBN(0.19 g, 1.18 mmol)의 용액을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃(aq)로 퀘칭시키고, DCM(3×80 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-80% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 조 표제 화합물(1.25 g, 29%, 75% 순도)을 오렌지색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1143] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.69 (s, 1H), 5.17 - 4.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.62 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[1144] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 271.00 [M+H]⁺

[1145] 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-옥사졸-5-카복실산(336)



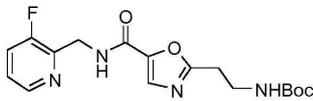
[1146]

[1147] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml)와 물(20 ml) 중의 조 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(335)(1.24 g, 3.44 mmol, 75% 순도) 및 LiOH(0.329 mg, 13.76 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(0.51 g, 44%)을 얻은 오렌지색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1148] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.76 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[1149] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 256.95 [M+H]⁺

[1150] tert-부틸 N-[2-(5-([(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(337)

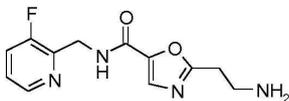


[1151]

[1152] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-옥사졸-5-카복실산(336)(513 mg, 2 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(479 mg, 2.4 mmol), DIPEA(1.15 ml, 6.61 mmol) 및 HATU(837 mg, 2.2 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(1.08 g, 74%, 50% 순도)을 황색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1153] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 365.05 [M+H]⁺

[1154] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드(338)



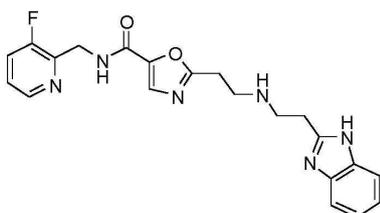
[1155]

[1156] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 조 tert-부틸 N-[2-(5-([(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(337)(1.08 g, 1.48 mmol) 및 12M HCl(1 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지(10 g)를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 유리염기화한 후, 표제 화합물 유리 염기(444 mg, 57%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1157] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 4H)

[1158] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 264.95 [M+H]⁺

[1159] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드(실시예 화합물 1)



[1160]

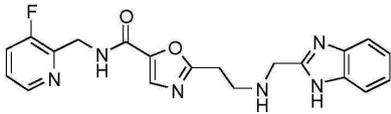
[1161] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드(338)(444 mg, 1.68 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(323 mg, 1.68 mmol) 및

DBU(301 μ l, 2.02 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 철 분말(343 mg, 6.13 mmol) 및 AcOH(10 ml)와 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제한 후, 표제 화합물(166 mg, 25%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1162] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm]= 12.12 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.11 (dt, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 8H)

[1163] HPLCMS(방법 B): $[m/z]$: 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1164] 2-[(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드 (실시예 화합물 4)



[1165]

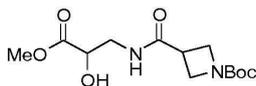
[1166] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드(338)(250 mg, 0.83 mmol, 88% 순도), 1H-벤즈이미다졸-2-카르보알데히드(170 mg, 1.17 mmol), DIPEA(0.44 ml, 2.5 mmol) 및 MgSO_4 (150 mg, 1.25 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜 중간체를 수득하고 이를 NaBH_4 (47 mg, 1.25 mmol)와 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피[0-5% (MeOH 중의 7N NH_3)/DCM의 구배로 용출] 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(156 mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1167] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm]= 12.17 (br s, 1H), 8.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.57 (br s, 1H)

[1168] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1169] 위의 일반 도식 27:

[1170] *tert*-부틸 3-[(2-하이드록시-3-메톡시-3-옥소프로필)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(354)



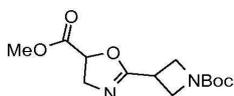
[1171]

[1172] 일반 절차 13과 유사한 방식으로, DCM(80 ml) 중의 메틸 3-아미노-2-하이드록시프로판오에이트 하이드로클로라이드(2.9 g, 18.64 mmol), 1-(*tert*-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산(4.13 g, 20.5 mmol), TEA(5.45 ml, 39.14 mmol) 및 DCC(4.04 g, 19.57 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄 이후 0-3% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제한 후, 표제 화합물(4.47 g, 79%)을 점성 담황색 오일로서 수득하였다.

[1173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm]= 5.92 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 5.3, 4.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

[1174] HPLCMS(방법 M): $[m/z]$: 325.00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1175] 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(355)



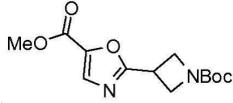
[1176]

[1177] 일반 절차 14와 유사한 방식으로, DCM(100 ml) 중의 *tert*-부틸 3-[(2-하이드록시-3-메톡시-3-옥소프로필)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(354)(4.47 g, 14.79 mmol) 및 DAST (2.15 ml, 16.26 mmol)을 반응시킨 다음, K_2CO_3 (4.09 g, 29.57 mmol)로 퀀칭시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헵탄 이후 1% MeOH/EtOAc의

구배로 용출)로 정제한 후, 표제 화합물(1.61 g, 38%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1178] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.00 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 5H), 4.00 (ddd, J = 14.7, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

[1179] 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(356)

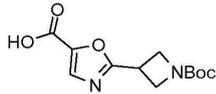


[1180] 일반 절차 16과 유사한 방식으로, DCE(60 ml) 중의 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(355)(1.61 g, 5.66 mmol), NBS(1.11 g, 6.23 mmol) 및 AIBN(0.11 g, 0.57 mmol)을 80°C에서 1.5시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-80% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제한 후 표제 화합물(756 mg, 45%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1182] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.74 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 4.03 - 3.83 (m, 5H), 1.48 (s, 9H)

[1183] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 304.95 [M+Na]⁺

[1184] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-5-카복실산(357)

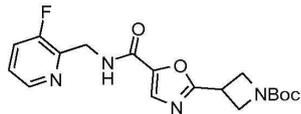


[1185] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/20 ml) 중의 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-5-카복실레이트(356)(750 mg, 2.66 mmol) 및 LiOH(382 mg, 15.94 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(710 mg, 99%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1187] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.83 (s, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 4H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

[1188] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 290.90 [M+Na]⁺

[1189] *tert*-부틸 3-(5-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(358)

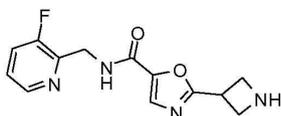


[1190] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-5-카복실산(357)(0.74 g, 2.77 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.61 g, 3.04 mmol), DIPEA(1.59 ml, 9.13 mmol) 및 HATU(1.16 g, 3.04 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥산 이후 2-10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제한 후 표제 화합물(2.26 g, 45% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1192] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.44 (dt, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 4H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

[1193] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 377.05 [M+H]⁺

[1194] 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드(359)



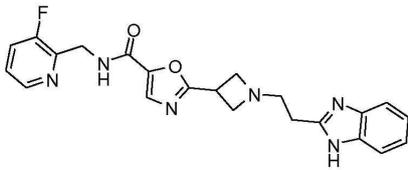
[1195]

[1196] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(5-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(**358**)(45%, 2.26 g, 2.7 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지(10 g)를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 유리염기화한 후, 표제 화합물(644 mg, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1197] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 8.2 Hz, 2H)

[1198] HPLCMS(방법 M): [m/z]: 276.95 [M+H]⁺

[1199] 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복스아미드(실시에 화합물 2)



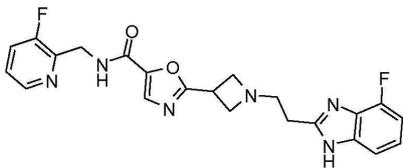
[1200]

[1201] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복스아미드(**359**)(255 mg, 0.92 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(186 mg, 0.97 mmol) 및 DBU(145 μl, 0.97 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(167 mg, 3 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후, 표제 화합물(140 mg, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1202] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.36 (dt, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.76 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H)

[1203] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 421.1 [M+H]⁺

[1204] 2-{1-[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복스아미드 실시에 화합물 3)



[1205]

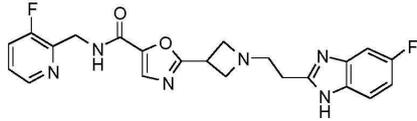
[1206] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복스아미드(**359**)(400 mg, 1.45 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(335 mg, 1.59 mmol) 및 DBU(238 μl, 1.59 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 섬광 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 부분적으로 정제하였다. 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(76 mg)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-35% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(52 mg, 34%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1207] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.38 - 8.34 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 4.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.92 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H)

[1208] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 439.2 [M+H]⁺

[1209] 2-{1-[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥

사졸-5-카복스아미드(실시예 화합물 5)



[1210]

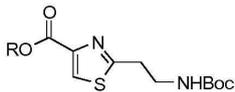
[1211] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복스아미드(359)(581 mg, 2.1 mmol), N-(5-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(J)(371 mg, 1.77 mmol) 및 DBU(346 μ l, 2.31 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(20 ml) 중의 철 분말(186 mg, 3.34 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(205mg, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1212] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 500 MHz): δ [ppm]= 8.37 (dt, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 9.8, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H)

[1213] HPLCMS(방법 B): $[m/z]$: 439.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1214] 위의 일반 도식 1:

[1215] 일반 절차 1: 에틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(1)



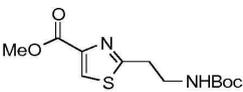
[1216]

[1217] EtOH(200 ml) 중의 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(12.35 ml, 107.69 mmol)와 tert-부틸 (3-아미노-3-티옥소프로필) 카바메이트(20 g, 97.9 mmol)의 현탁액에 CaCO_3 (5.3 g, 52.87 mmol)을 조금씩 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 EtOAc(200 ml)와 포화 NaHCO_3 (100 ml) 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 물(100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 필요 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(등용매 용출 20% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물(22 g, 69.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1218] $^1\text{H-NMR}$ (메탄올- d_4 , 250 MHz): δ [ppm]= 8.29 (s, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 14H)

[1219] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 301.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1220] 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(2)

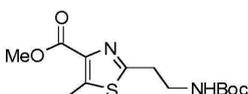


[1221]

[1222] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(120 ml) 중의 tert-부틸 (3-아미노-3-티옥소프로필)카바메이트(10 g, 48.95 mmol), 메틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(5.73 ml, 53.85 mmol) 및 CaCO_3 (0.9 ml, 26.43 mmol)를 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(20-80% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(10.2 g, 60%, 83% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1223] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 286.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1224] 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트(3)



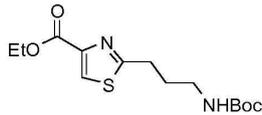
[1225]

[1226] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(2-카바모티오일에틸)카바메이트(0.89 g, 4.35 mmol), 메틸 3-브로모-2-옥소부타노에이트(0.93 g, 4.78 mmol) 및 CaCO₃(0.23 g, 2 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.769 g, 58%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1227] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.88 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

[1228] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.05 [M+H]⁺

[1229] **에틸 2-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로필)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(4)**



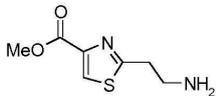
[1230]

[1231] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(10ml) 중의 *tert*-부틸 N-(3-카바모티오일프로필)카바메이트(535 mg, 2.45 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(0.31 ml, 2.7 mmol) 및 CaCO₃(132 mg, 1.32 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후, 표제 화합물(726 mg, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1232] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): d[ppm]= 8.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[1233] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 315 [M+H]⁺

[1234] **일반 절차 2: 메틸 2-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(5)**

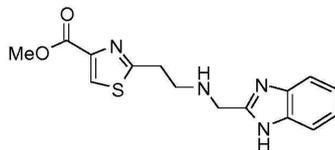


[1235]

[1236] 디옥산(44 ml, 176 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산 중의 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(2)(10.2 g, 35.62 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 상온에서 12시간 동안, 그 다음 40°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔사를 DCM(20 ml)에 용해하고, 포화 NaHCO₃(3×10 ml)로 세척하였다. 합한 수성 상을 디에틸 에테르(3×100 ml)로 재추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1.96 g, 30%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1237] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 186.9 [M+H]⁺

[1238] **일반 절차 3: 메틸 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(6)**



[1239]

[1240] MeOH(100 ml) 중의 메틸 2-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(5)(1.96 g, 10.52 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카르보알데히드(2.31 g, 15.79 mmol) 및 DIPEA(1.83 ml, 10.52 mmol)의 현탁액을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, NaBH₄(0.597 g, 15.79 mmol)를 가하고, 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 EtOAc(100 ml)에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃(2×50 ml)로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물

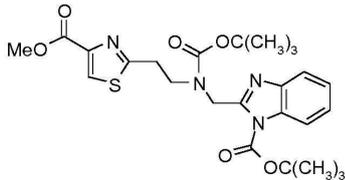
물(1.4 g, 38%, 90% 순도)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1241] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): δ[ppm]= 8.27 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1242] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 317 [M+H]⁺

[1243] 일반 절차 4:

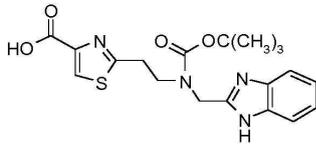
[1244] *tert*-부틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]({2-[4-(메톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]에틸})아미노} 메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(7)



[1245]

[1246] THF(60 ml) 중의 메틸 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(6)(74%, 2.94 g, 6.88 mmol), Boc₂O(3.75 g, 17.19 mmol) 및 TEA(2.38 ml, 17.19 mmol)의 용액에 DMAP(168 mg, 1.38 mmol)를 가하고, 반응물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발하여 건조하고, EtOAc(100 ml)로 희석하고, 물(3×50 ml)로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발하여 건조하였다. 조 잔사를 헵탄 중의 0-100% EtOAc로 용출시키는 FCC로 정제하여 목적하는 생성물 3.8 g을 수득하였다.

[1247] 일반 절차 5: 2-(2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]({1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}메틸)아미노}에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)



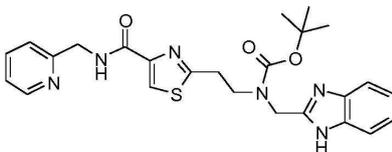
[1248]

[1249] 수산화리튬(0.48 mg, 20.08 mmol)을 0°C에서 THF/물(40 ml/10 ml) 중의 *tert*-부틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]({2-[4-(메톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]에틸})아미노}메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(7)(3.8 g, 6.69 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, AcOH를 사용하여 pH ~3-4로 산성화하였다. 반응 혼합물을 THF/EtOAc(3:1, 3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 환원시키고, 헵탄(3×50 ml)과 공비시커 표제 화합물(2.4 g, 84.6%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1250] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): δ[ppm]= 8.15 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 1.38 - 1.01 (m, 10H)

[1251] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 403 [M+H]⁺

[1252] 일반 절차 6: *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(9)



[1253]

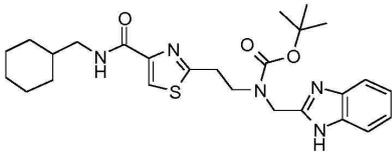
[1254] 상온에서 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(3 g, 7.08 mmol), 1-(피리딘-2-일)메탄아민(1.1 ml, 10.62 mmol), DIPEA(3.7 ml, 21.24 mmol) 및 DMF(50 ml)의 교반 용액에 HATU(5.39 g, 14.16 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다.

[1255] 반응물을 EtOAc(100 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(3×50 ml) 및 염수(3×50 ml)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발하여 건조하였다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 헵탄 중의 20-100% EtOAc의 구배로 용출)로 정제한 다음, 헵탄과 공비시커 표제 화합물(2.2 g, 62%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1256] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 10H)

[1257] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 493.1 [M+H]⁺

[1258] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-[(사이클로헥실메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(10)

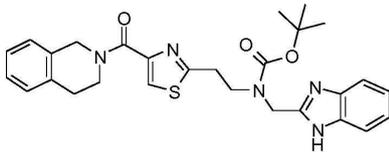


[1259]

[1260] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), 사이클로헥실메탄아민(33.69 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)을 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(116 mg, 47% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1261] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 498.7 [M+H]⁺

[1262] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(11)

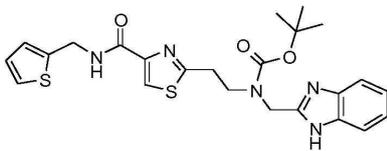


[1263]

[1264] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (39.64 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(124 mg, 59% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1265] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 518.7 [M+H]⁺

[1266] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-[(티오펜-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(12)



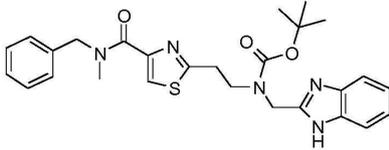
[1267]

[1268] DMF(10 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.373 mmol)의 용액에 0°C에서 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-올(50 mg, 0.373 mmol) 및 EDC:HCl(71

mg, 0.373 mmol)을 가하였다. TEA(38 mg, 0.373 mmol)에 이어서 티오펜-2-일메탄아민(42 mg, 0.373 mmol)을 가하기 전, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 일반 절차 6에 따라 후처리 후 표제 화합물(185 mg, 16% 순도)을 수득하였다. 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1269] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 498.6 [M+H]^+$

[1270] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[벤질(메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트 (13)

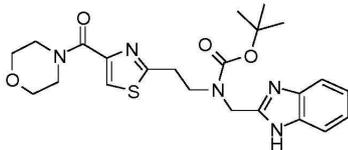


[1271]

[1272] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), 벤질(메틸)아민(36.06 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(118 mg, 55% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1273] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 506.7 [M+H]^+$

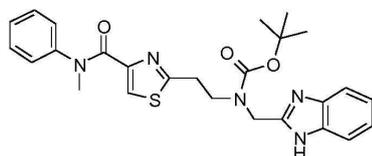
[1274] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-(모르폴린-4-카보닐)-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트 (14)



[1275]

[1276] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), 모르폴린(25.93 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(110 mg)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1277] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[메틸(페닐)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트 (15)



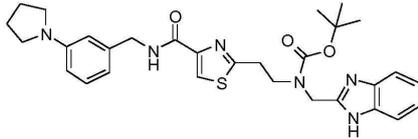
[1278]

[1279] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), N-메틸아닐린(31.89 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(118 mg, 59% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1280] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 492.7 [M+H]^+$

[1281] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-({2-(피롤리딘-1-일)페닐}메틸)카바모일}-1,3-티아졸-

2-일]에틸}카바메이트(16)



[1282]

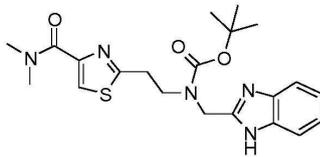
[1283] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(200 mg, 0.497 mmol), [3-(피롤리딘-1-일)페닐]메탄아민(105 mg, 0.596 mmol), DIPEA(193 mg, 1.491 mmol) 및 HATU(227 mg, 0.596 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(100 mg, 30%, 84% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다.

[1284]

HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 561.7 [M+H]^+$

[1285]

tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-(디메틸카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(17)



[1286]

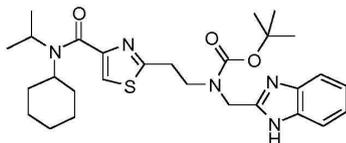
[1287] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.248 mmol), 디메틸아민(THF 중의 2M 용액)(13 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96 mg, 0.745 mmol) 및 HATU(113 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 67%, 80% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1288]

HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 430.6 [M+H]^+$

[1289]

tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-[사이클로헥실(프로판-2-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(18)



[1290]

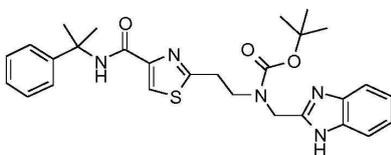
[1291] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), N-(프로판-2-일)사이클로헥산아민(42.04 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(124 mg, 17% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1292]

HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 526.8 [M+H]^+$

[1293]

tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-[(2-페닐프로판-2-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(19)



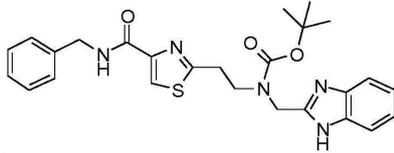
[1294]

[1295] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아

미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), 2-페닐프로판-2-아민(40.24 mg, 0.298 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 HATU(113.16 mg, 0.298 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(120 mg, 51% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1296] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 520.7 [M+H]^+$

[1297] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(20)

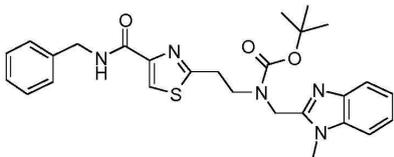


[1298]

[1299] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(350 mg, 0.87 mmol), 페닐메탄아민(103 mg, 0.957 mmol), DIPEA(337 mg, 2.61 mmol) 및 HATU(397 mg, 1.04 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(390 mg, 89% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1300] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 492.6 [M+H]^+$

[1301] *tert*-부틸 N-(2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)-N-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트(21)

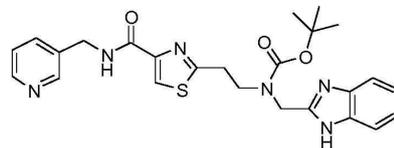


[1302]

[1303] DCM(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(20)(380 mg, 0.773 mmol) 및 TEA(78 mg, 0.773 mmol)의 교반 용액에 MeI(165 mg, 1.159 mmol)를 아르곤 대기하에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발건조하여, 표제 화합물(280 mg, 72% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1304] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 506.6 [M+H]^+$

[1305] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-[(피리딘-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(22)



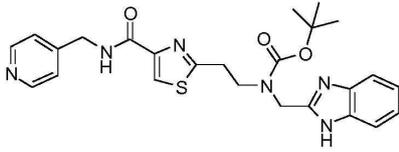
[1306]

[1307] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(8 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(199.6 mg, 0.496 mmol), 피리딘-3-일메탄아민(59 mg, 0.546 mmol), DIPEA(192.3 mg, 1.488 mmol) 및 HATU(226 mg, 0.595 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(184 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1308] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $d[\text{ppm}] = 8.61 (d, J = 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.52 (d, J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.96 (s, 1\text{H}), 7.81 (s, 1\text{H}), 7.73 - 7.67 (m, 1\text{H}), 7.55 (dd, J = 6.0, 3.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.28 (s, 1\text{H}), 7.25 (dd, J = 6.1, 3.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.63 (d, J = 6.6 \text{ Hz}, 4\text{H}), 3.77 (t, J = 6.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.22 (t, J = 6.3 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.37 (s, 9\text{H})$

[1309] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 493.4 [M+H]^+$

[1310] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리딘-4-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(23)



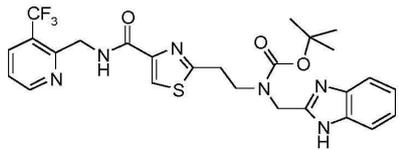
[1311]

[1312] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(8 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(199.6 mg, 0.496 mmol), 피리딘-4-일메탄아민(59 mg, 0.546 mmol), DIPEA(192.3 mg, 1.488 mmol) 및 HATU(226 mg, 0.595 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(140 mg, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1313] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 4H), 4.62 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 3.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.41(d, J = 13.9 Hz, 9H)

[1314] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 493.4 [M+H]⁺

[1315] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸}카바메이트(24)

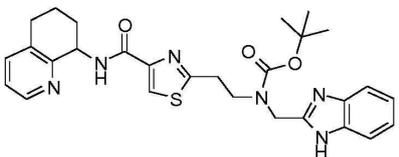


[1316]

[1317] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2.5 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(80.09 mg, 0.199 mmol), [3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메탄아민 하이드로클로라이드(46.54 mg, 0.219 mmol), DIPEA(102.9 mg, 0.796 mmol) 및 HATU(90.8 mg, 0.239 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(85 mg, 76%, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1318] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 561.5 [M+H]⁺

[1319] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(25)

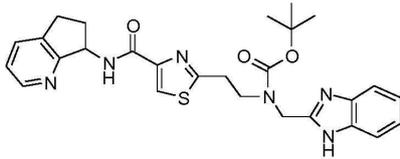


[1320]

[1321] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2.5 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(80.09 mg, 0.199 mmol), N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 디하이드로클로라이드(48.4 mg, 0.219 mmol), DIPEA(102.9 mg, 0.796 mmol) 및 HATU(90.8 mg, 0.239 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(92 mg, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1322] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 533.5 [M+H]⁺

[1323] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(26)

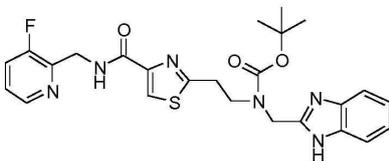


[1324]

[1325] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2.5 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(80.9 mg, 0.199 mmol), *N*-메틸-5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-아민 하이드로클로라이드(37.35 mg, 0.219 mmol), DIPEA(102.9 mg, 0.796 mmol) 및 HATU(90.8 mg, 0.239 mmol)를 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1326] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 519.5 [M+H]^+$

[1327] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(27)



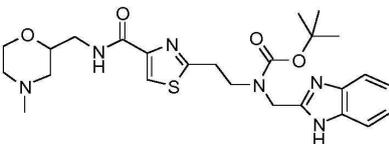
[1328]

[1329] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(60 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(3 g, 7.545 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(2.26 g, 11.18 mmol), DIPEA(12.98 ml, 74.54 mmol) 및 HATU(4.251 g, 11.18 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 20-100% EtOAc/헥산 이후 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(4.13 mg, 89%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1330] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.66 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.26 (d, J = 44.9 Hz, 9H)

[1331] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 511.15 [M+H]^+$

[1332] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(28)

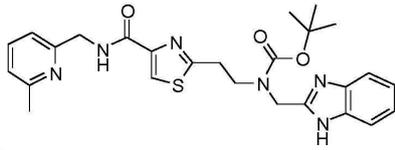


[1333]

[1334] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), (4-메틸모르폴린-3-일)메탄아민(35.5 mg, 0.273 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 T3P(189.4 mg, 0.298 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1335] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm]= 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 3H), 7.28 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.79 (td, J = 12.0, 4.7 Hz, 5H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.47 (ddd, J = 14.7, 10.3, 6.6 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 6H), 1.40 (s, 9H)

[1336] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(29)

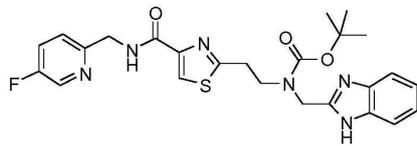


[1337]

[1338] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(6)(99.8 mg, 0.248 mmol), (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민(33.33 mg, 0.273 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 T3P(189.4 mg, 0.298 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(95 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1339] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 3H), 7.23 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.80(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

[1340] tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(30)

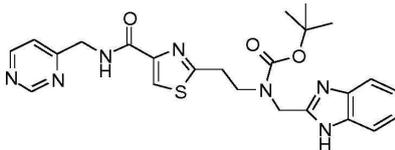


[1341]

[1342] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(99.8 mg, 0.248 mmol), (5-플루오로피리딘-2-일)메탄아민(34.41 mg, 0.273 mmol), DIPEA(96.16 mg, 0.744 mmol) 및 T3P(189.4 mg, 0.298 mmol)를 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(89 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1343] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.34 (s, 9H)

[1344] tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리미딘-4-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(31)

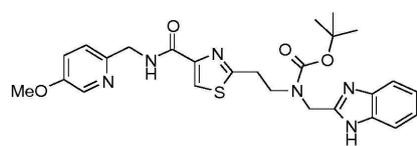


[1345]

[1346] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.373 mmol), 피리미딘-4-일메탄아민(48.8 mg, 0.447 mmol), DIPEA(48.1 mg, 0.373 mmol) 및 HATU(141.7 mg, 0.373 mmol)를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(80 mg, 60% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1347] HPLCMS(방법 H): [m/z]: 494.6 [M+H]⁺

[1348] tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(32)



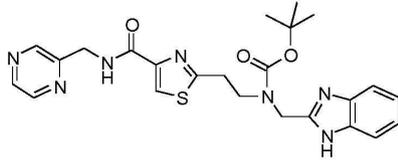
[1349]

[1350] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.373 mmol), (5-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(48.17 mg, 0.447

mmol), DIPEA(48.1 mg, 0.373 mmol) 및 HATU(141.7 mg, 0.373 mmol)를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(80 mg, 41%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1351] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 523.6 [M+H]^+$

[1352] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피라진-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(33)

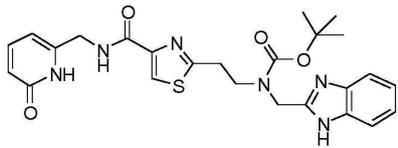


[1353]

[1354] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.373 mmol), 피라진-2-일메탄아민(48.8 mg, 0.447 mmol), DIPEA(192.68 mg, 1.491 mmol) 및 HATU(141.7 mg, 0.373 mmol)를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(95 mg, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1355] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 394.5 [M+H-Boc]^+$

[1356] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(34)



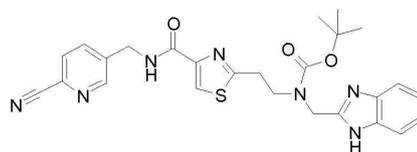
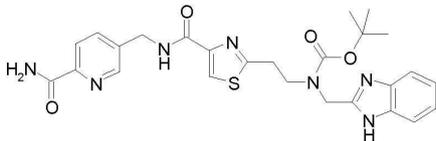
[1357]

[1358] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.373 mmol), 6-(아미노메틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온(55.52 mg, 0.447 mmol), DIPEA(48.17 mg, 0.373 mmol) 및 HATU(141.7 mg, 0.373 mmol)를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1359] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 509.6 [M+H]^+$

[1360] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(6-카바모일피리딘-3-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(35) 및

[1361] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(6-시아노피리딘-3-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(36)

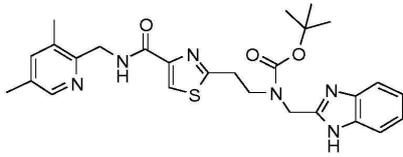


[1362]

[1363] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(1 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.248 mmol), 5-(아미노메틸)피리딘-2-카보니트릴(33 mg, 0.248 mmol), HATU(189 mg, 0.497 mmol) 및 DIPEA(96 mg, 0.745 mmol)를 상온에서 18시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH, 9:1)로 정제 후 boc 아미드와 boc 니트릴(80 mg)을 2:1 비로 수득하였다. 혼합물을 추가로 분리하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1364] HPLCMS(방법 H): $[m/z]: 418.5 [M+H-boc]^+$ 및 $436.3 [M+H-boc]^+$

[1365] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3,5-디메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(37)



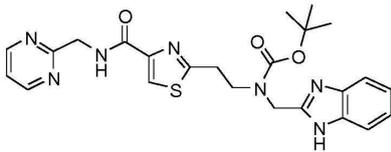
[1366]

[1367] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(6 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[*tert*-부톡시]카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(0.3 g, 0.708 mmol), (3,5-디메틸피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(0.183 g, 1.062 mmol), DIPEA(0.555 ml, 3.187 mmol) 및 HATU(0.404 g, 1.062 mmol)를 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, EtOAc(30%)/헵탄(70%) 이후 100% EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.198 g, 51%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1368] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)

[1369] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 521.15 [M+H]⁺

[1370] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸}카바메이트(38)

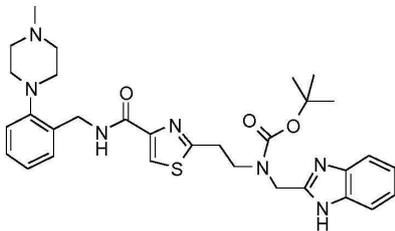


[1371]

[1372] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(5 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[*tert*-부톡시]카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.20 mmol), 1-(피리미딘-2-일)메탄아민(22 mg, 0.20 mmol), DIPEA(0.1 ml, 0.60 mmol) 및 HATU(113 mg, 0.30 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(86 mg, 73%)을 갈색 잔사로서 수득하였다.

[1373] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 494.1 [M+H]⁺

[1374] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-({2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐} 메틸) 카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(39)

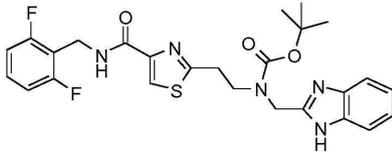


[1375]

[1376] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[*tert*-부톡시]카보닐]아미노)에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(130 mg, 0.24 mmol, 75% 순도), 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메탄아민(75 mg, 0.36 mmol), DIPEA(127 μl, 0.73 mmol) 및 HATU(138 mg, 0.36 mmol)를 반응시켜, 표제 화합물(13 mg, 9%)를 백색 고체로서 수득한 후, basic prep-HPLC로 정제하였다.

[1377] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 590.3 [M+H]⁺

[1378] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(40)



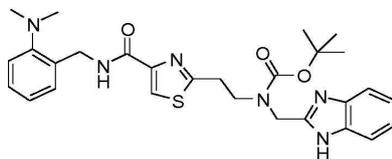
[1379]

[1380] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(110 mg, 0.25 mmol, 90% 순도), 1-(2,6-디플루오로페닐)메탄아민(53 mg, 0.37 mmol), DIPEA(0.13 ml, 0.74 mmol) 및 HATU(140 mg, 0.37 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 2-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 68%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1381] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 528.3 [M+H]⁺

[1382] tert-부틸

N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-({2-(디메틸아미노)페닐}메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(41)

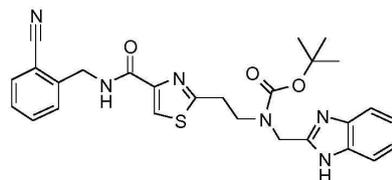


[1383]

[1384] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(109 mg, 0.22 mmol, 80% 순도), 2-(아미노메틸)-N,N-디메틸아닐린(66 mg, 0.44 mmol), DIPEA(226 μl, 1.30 mmol) 및 HATU(240 mg, 0.64 mmol)를 50°C에서 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 5-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(73 mg, 61%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1385] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 535.2 [M+H]⁺

[1386] tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-({2-(시아노페닐)메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(42)

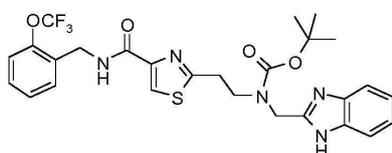


[1387]

[1388] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(109 mg, 0.22 mmol, 80% 순도), 2-(아미노메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드(74 mg, 0.44 mmol), DIPEA(226 μl, 1.30 mmol) 및 HATU(240 mg, 0.64 mmol)를 50°C에서 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 5-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(54 mg, 30%, 63% 순도)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1389] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 517.2 [M+H]⁺

[1390] tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-({2-(트리플루오로메톡시)페닐}메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(43)

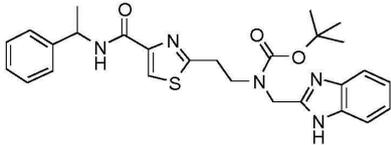


[1391]

[1392] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(109 mg, 0.22 mmol, 80% 순도), 1-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]메탄아민(103 mg, 0.54 mmol), DIPEA(283 μ l, 1.63 mmol) 및 HATU(248 mg, 0.65 mmol)를 50°C에서 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 8-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(110 mg, 78%, 88% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1393] HPLCMS(방법 E): $[m/z]: 576.2 [M+H]^+$

[1394] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-[(1-페닐에틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트 (44)

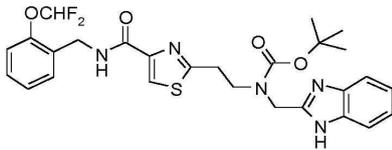


[1395]

[1396] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(0.11 g, 0.22 mmol, 80% 순도), 1-페닐에탄아민(0.07 ml, 0.54 mmol), DIPEA(0.303 ml, 1.63 mmol) 및 HATU(0.25 g, 0.64 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 8-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(110 mg, 77%, 77% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1397] HPLCMS(방법 E): $[m/z]: 506.2 [M+H]^+$

[1398] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-([2-(디플루오로메톡시)페닐]메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(45)

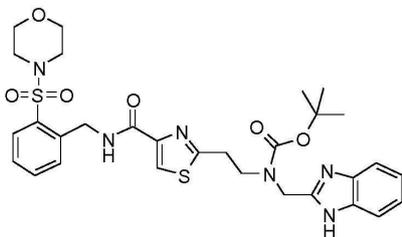


[1399]

[1400] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(109 mg, 0.22 mmol, 80% 순도), 1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]메탄아민(83 mg, 0.48 mmol), DIPEA(0.23 ml, 1.3 mmol) 및 HATU(250 mg, 0.65 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(470 mg)을 오렌지색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1401] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 558.25 [M+H]^+$

[1402] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-([2-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(46)

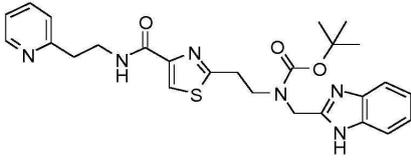


[1403]

[1404] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)](*tert*-부톡시)카보닐]아미노에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(109 mg, 0.217 mmol, 80% 순도), 1-[2-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]메탄아민 하이드로클로라이드(140 mg, 0.48 mmol), DIPEA(0.23 ml, 1.3 mmol) 및 HATU(247 mg, 0.65 mmol)를 반응시켜, 반응 혼합물을 진공하에 직접 증발시킨 후 조 표제 화합물(440 mg)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 물질을 정제하지 않고 사용하였다.

[1405] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 641.35 [M+H]^+$

[1406] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-([2-(피리딘-2-일)에틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(47)



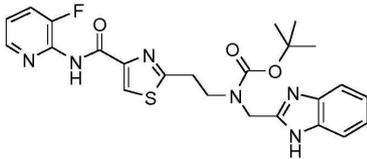
[1407]

[1408] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.2 mmol, 80% 순도), 2-(피리딘-2-일)에탄아민(49 mg, 0.4 mmol), DIPEA(104 μ l, 0.6 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.4 mmol)를 반응시켜, 5-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는, 섬광 컬럼 크로마토그래피 KP-NH에 의하여 정제 후 표제 화합물(52 mg, 52%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[1409] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 507.15 [M+H]^+$

[1410] *tert*-부틸

N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(3-플루오로피리딘-2-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(48)

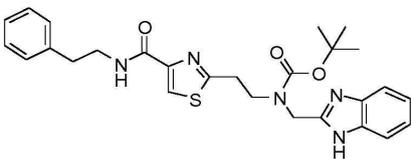


[1411]

[1412] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(80%, 150 mg, 0.3 mmol), 3-플루오로피리딘-2-아민(100 mg, 0.89 mmol), DIPEA(312 μ l, 1.78 mmol) 및 HATU(340 mg, 0.87 mmol)의 용액을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조 표제 화합물(705 mg)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1413] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 497.10 [M+H]^+$

[1414] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(2-페닐에틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(49)

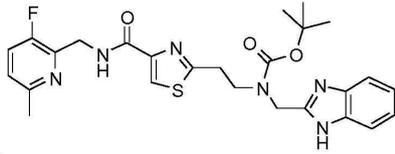


[1415]

[1416] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(0.1 g, 0.25 mmol), 2-페닐에탄아민(0.03 ml, 0.25 mmol), DIPEA(0.13 ml, 0.75 mmol) 및 HATU(0.14 g, 0.37 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(2-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후, 표제 화합물(71 mg, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1417] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 506.2 [M+H]^+$

[1418] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(50)

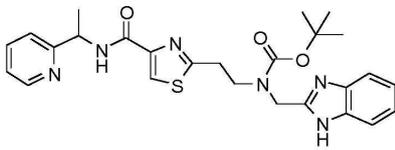


[1419]

[1420] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.298 mmol, 80% 순도), (3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(79 mg, 0.447 mmol), DIPEA(156 μ l, 0.894 mmol) 및 HATU(230 mg, 0.596 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(76 mg, 48%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1421] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 525.40 $[M+H]^+$

[1422] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[1-(피리딘-2-일)에틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(51)

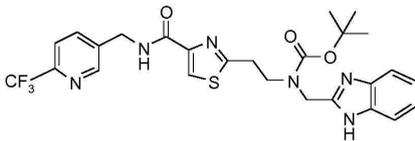


[1423]

[1424] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.298 mmol, 80% 순도), 1-(피리딘-2-일)에탄아민(55 mg, 0.447 mmol), DIPEA(156 μ l, 0.894 mmol) 및 HATU(227 mg, 0.596 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(78 mg, 50%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1425] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 507.20 $[M+H]^+$

[1426] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(52)

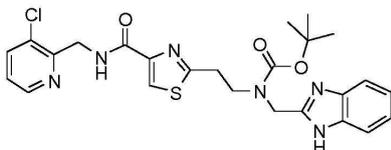


[1427]

[1428] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.298 mmol, 80% 순도), 1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메탄아민(79 mg, 0.447 mmol), DIPEA(156 μ l, 0.894 mmol) 및 HATU(227 mg, 0.596 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(92 mg, 46%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1429] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 561.35 $[M+H]^+$

[1430] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[3-클로로피리딘-2-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(53)



[1431]

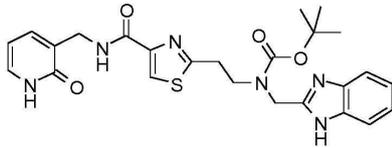
[1432] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.34 mmol, 92% 순도), 1-(3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(111 mg, 0.51 mmol), DIPEA(299 μ l, 1.71 mmol) 및 HATU(196 mg, 0.51 mmol)를 반응시켜, 섬

광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(161 mg, 73% 순도, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1433] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[1434] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 527.35 [M+H]⁺

[1435] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-({2-(*tert*-부톡시)피리딘-3-일)메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(54)



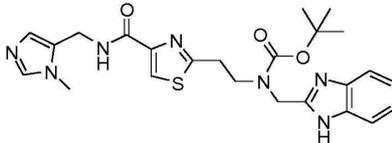
[1436]

[1437] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.34 mmol, 92% 순도), 1-(2-*tert*-부톡시피리딘-3-일)메탄아민(93 mg, 0.514 mmol), DIPEA(179 μl, 1.03 mmol) 및 HATU(196 mg, 0.51 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(205 mg, 61%, 58% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1438] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (td, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)

[1439] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 565.15 [M+H]⁺

[1440] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(55)



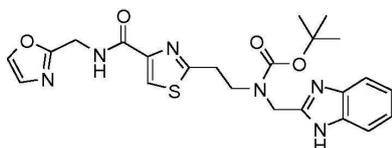
[1441]

[1442] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.37 mmol), (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄아민(62 mg, 0.56 mmol), DIPEA(185 μl, 1.12 mmol) 및 HATU(213 mg, 0.56 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-3% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(175 mg, 95%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1443] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.08 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.69 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 9H)

[1444] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 496.05 [M+H]⁺

[1445] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(1,3-옥사졸-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(56)



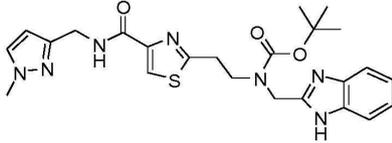
[1446]

[1447] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아

미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.298 mmol, 80% 순도), 1,3-옥사졸-2-일메탄아민 디하이드로클로라이드(102 mg, 0.596 mmol), DIPEA(312 μ l, 1.79 mmol) 및 HATU(227 mg, 0.596 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(94 mg, 63%)을 황갈색 오일로 수득하였다.

[1448] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 483.05 $[M+H]^+$

[1449] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(57)**

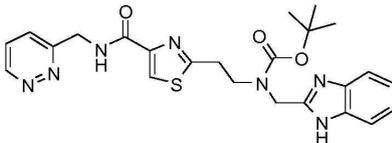


[1450]

[1451] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(150 mg, 0.298 mmol, 80% 순도), 1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄아민(50 mg, 0.45 mmol), DIPEA(156 μ l, 0.894 mmol) 및 HATU(227 mg, 0.596 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(53 mg, 34%)을 황갈색 오일로서 수득하였다.

[1452] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 496.45 $[M+H]^+$

[1453] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(58)**

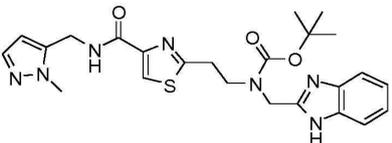


[1454]

[1455] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.23 mmol, 92% 순도), 1-(피리다진-3-일)메탄아민(37 mg, 0.34 mmol), DIPEA(119 μ l, 0.69 mmol) 및 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 50-100% EtOAc/헵탄 이후 0-15% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(101 mg, 88%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1456] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 494.1 $[M+H]^+$

[1457] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(59)**



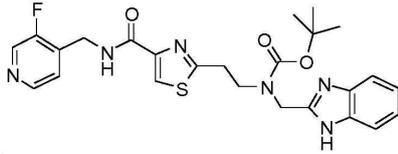
[1458]

[1459] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.23 mmol, 92% 순도), 1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄아민(38 mg, 0.34 mmol), DIPEA(119 μ l, 0.69 mmol) 및 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 50-100% EtOAc/헵탄 이후 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(51 mg, 45%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1460] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 496.3 $[M+H]^+$

[1461] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-4-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-**

2-일)에틸]카바메이트(60)



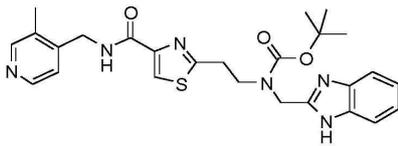
[1462]

[1463] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.23 mmol, 92% 순도), 1-(3-플루오로피리딘-4-일)메탄아민(43 mg, 0.34 mmol), DIPEA(119 μ l, 0.69 mmol) 및 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 50-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(137 mg, 83%, 71% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1464] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.10 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)

[1465] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 511.15 [M+H]⁺

[1466] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((3-메틸피리딘-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(61)

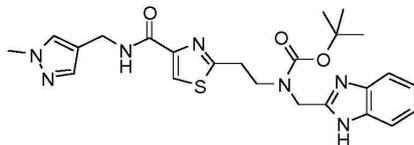


[1467]

[1468] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(700 mg, 1.65 mmol, 95% 순도), (3-메틸피리딘-4-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(387 mg, 1.98 mmol), DIPEA(863 μ l, 4.9 mmol) 및 HATU(1260 mg, 3.3 mmol)를 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(kp-NH, 20-100% EtOAc/헵탄의 용출 구배를 사용)로 정제 후 표제 화합물(363 mg, 43%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1469] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 507.1 [M+H]⁺

[1470] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(62)

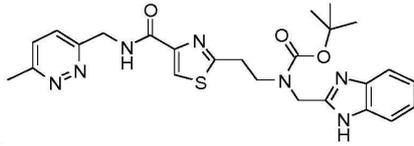


[1471]

[1472] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.25 mmol), (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민(41 mg, 0.37 mmol), DIPEA(130 μ l, 0.75 mmol) 및 HATU(142 mg, 0.37 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(125 mg, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1473] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 496.1 [M+H]⁺

[1474] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((6-메틸피리다진-3-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(63)



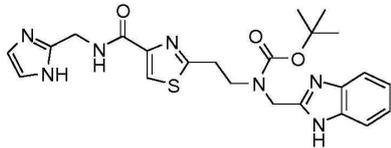
[1475]

[1476] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.23 mmol, 92% 순도), (6-메틸피리다진-3-일)메탄아민(42 mg, 0.34 mmol), DIPEA(119 μ l, 0.69 mmol) 및 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 70-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(99 mg, 67%, 79% 순도)을 수득하였다.

[1477] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)

[1478] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 508.10 [M+H]⁺

[1479] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-((1H-이미다졸-2-일메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(64)

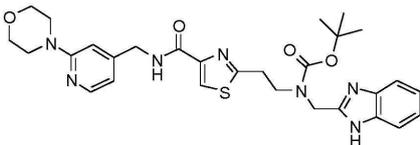


[1480]

[1481] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.25 mmol), 1-(1H-이미다졸-2-일)메탄아민(42 mg, 0.25 mmol), DIPEA(164 μ l, 0.99 mmol) 및 HATU(188 mg, 0.50 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(65 mg, 54%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1482] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 482.25 [M+H]⁺

[1483] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-((2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(65)

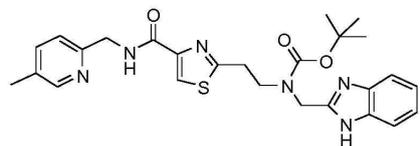


[1484]

[1485] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.25 mmol), [3-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]메탄아민(48 mg, 0.25 mmol), DIPEA(164 μ l, 0.99 mmol) 및 HATU(189 mg, 0.50 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 50-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(112 mg, 78%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1486] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 578.10 [M+H]⁺

[1487] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-((5-메틸피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(66)



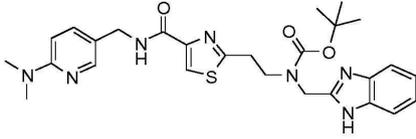
[1488]

[1489] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아

미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.20 mmol, 80% 순도), 1-(5-메틸피리딘-2-일)메탄아민(29 mg, 0.24 mmol), DIPEA(104 μ l, 0.60 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.40 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(48 mg, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1490] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 507.1 [M+H]⁺

[1491] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-({[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(67)**

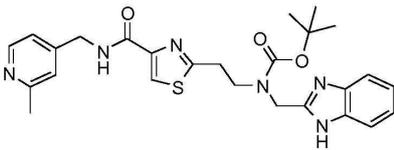


[1492]

[1493] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.20 mmol, 80% 순도), 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸피리딘-2-아민(30 mg, 0.20 mmol), DIPEA(104 μ l, 0.60 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.40 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(36 mg, 34%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1494] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 536.35 [M+H]⁺

[1495] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-({[2-메틸피리딘-4-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(68)**

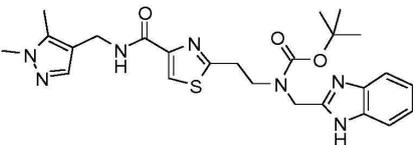


[1496]

[1497] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.20 mmol, 80% 순도), 1-(2-메틸피리딘-4-일)메탄아민(36 mg, 0.30 mmol), DIPEA(104 μ l, 0.60 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.40 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(36 mg, 36%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1498] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 507.3 [M+H]⁺

[1499] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-({[1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(69)**

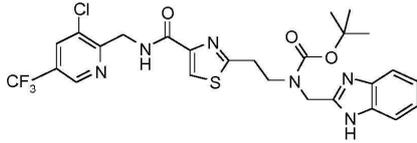


[1500]

[1501] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.20 mmol, 80% 순도), 1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민(37 mg, 0.30 mmol), DIPEA(104 μ l, 0.60 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.40 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(74 mg, 73%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1502] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 510.15 [M+H]⁺

[1503] **tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-({[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(70)**

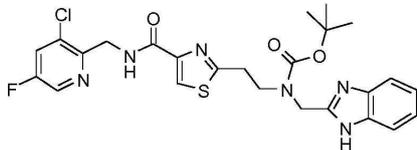


[1504]

[1505] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol), 1-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메탄아민 하이드로클로라이드(87 mg, 0.354 mmol), DIPEA(0.21 ml, 1.18 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.354 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 20-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(216 mg, 69%, 45% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1506] HPLCMS(방법 A): [*m/z*]: 595.1 [M+H]⁺

[1507] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(71)

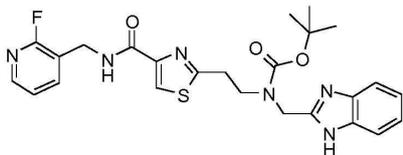


[1508]

[1509] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol), (3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(70 mg, 0.354 mmol), DIPEA(0.21 ml, 1.18 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.354 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 20-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(157 mg, 76%, 62% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1510] HPLCMS(방법 A): [*m/z*]: 545.15 [M+H]⁺

[1511] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(72)

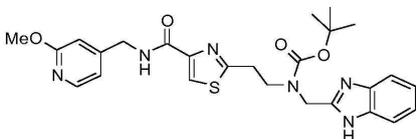


[1512]

[1513] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), 1-(2-플루오로피리딘-3-일)메탄아민(47.01 mg, 0.373 mmol), DIPEA(0.13 ml, 0.745 mmol) 및 HATU(141.7 mg, 0.373 mmol)를 반응시켜, 용매를 증발시킨 후 표제 화합물(0.359 g, 정량적)을 갈색 고체로서 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1514] HPLCMS(방법 A): [*m/z*]: 511.10 [M+H]⁺

[1515] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(73)



[1516]

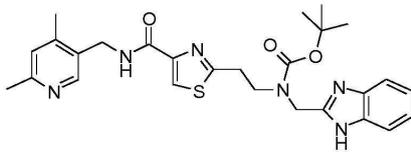
[1517] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아

미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), 1-(2-메톡시피리딘-4-일)메탄아민(49 mg, 0.354 mmol), DIPEA(0.12 ml, 0.708 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.354 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(30-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(104 mg, 81%, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1518] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.07 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)

[1519] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 523.3 [M+H]⁺

[1520] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(74)

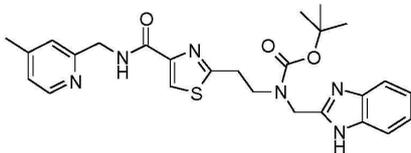


[1521]

[1522] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), (4,6-디메틸피리딘-3-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(B1)(93 mg, 0.354 mmol, 80% 순도), DIPEA(0.206 ml, 1.18 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.354 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-15% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(77 mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1523] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 521.05 [M+H]⁺

[1524] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((4-메틸피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(75)

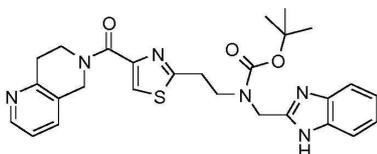


[1525]

[1526] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), (4,6-디메틸피리딘-3-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(93 mg, 0.354 mmol), DIPEA(0.123 ml, 0.708 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.354 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 20-100% EtOAc/헵탄 이후 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 72%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1527] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 507.10 [M+H]⁺

[1528] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-[4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-6-카보닐)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(76)



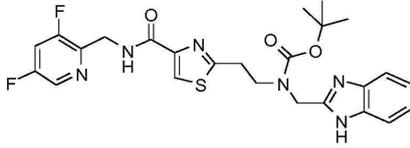
[1529]

[1530] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), 5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 디하이드로클로라이드(62 mg, 0.298 mmol), DIPEA(0.173 ml, 0.994 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.398 mmol)를

반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 72%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1531] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 519.15 [M+H]^+$

[1532] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸] 카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(77)

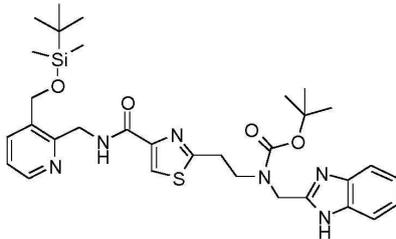


[1533]

[1534] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(100 mg, 0.236 mmol, 95% 순도), (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(65 mg, 0.298 mmol), DIPEA(0.173 ml, 0.994 mmol) 및 HATU(151 mg, 0.398 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(112 mg, 정량적)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1535] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 529.10 [M+H]^+$

[1536] *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(78)

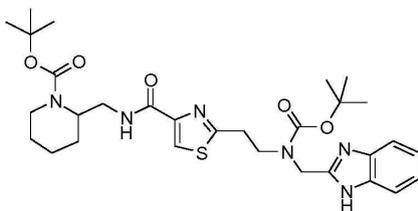


[1537]

[1538] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(15.94 mg, 0.04 mmol), (3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}피리딘-2-일)메탄아민(C3)(10 mg, 0.04 mmol), DIPEA(0.03 ml, 0.16 mmol) 및 HATU(30.13 mg, 0.08 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(17.5 mg, 34%, 30% 순도)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1539] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 637.15 [M+H]^+$

[1540] *tert*-부틸 2-[(2-[(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-일)포름아미도]메틸}피페리딘-1-카복실레이트(79)

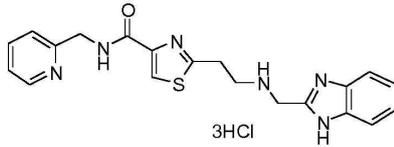


[1541]

[1542] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)[(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(8)(200 mg, 0.5 mmol), *tert*-부틸 2-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(149 mg, 0.7 mmol), TEA(66.16 μ l, 0.5 mmol) 및 HATU(280 mg, 0.75 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)에 이어서 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(50 mg, 17%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1543] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 599.4 [M+H]^+$

[1544] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 12)



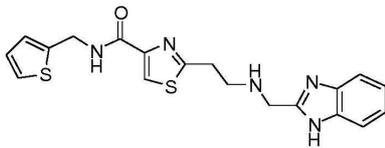
[1545]

[1546] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(11 ml) 중의 4M HCl과 디옥산(30 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**9**)(2.2 g, 4.47 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, Et₂O(2×30 ml)로부터 이후 DCM(2×20 ml) 및 Et₂O(2×30 ml)에 의하여 분쇄 이후 표제 화합물(HCl 염)(1.7 g, 76%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1547] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 10.39 (s, 1H), 9.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 1H), 8.44 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.76 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 7.44 (dq, J = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (dt, J = 38.8, 7.1 Hz, 4H)

[1548] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 493.4 [M+H]^+$

[1549] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(티오펜-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 16)



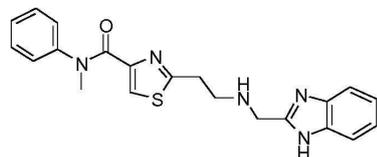
[1550]

[1551] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(티오펜-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**12**)(180 mg, 0.362 mmol) 및 50% TFA를 상온에서 밤새 반응시켜, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(51 mg, 34%, 98% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다.

[1552] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm]= 8.05 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.0, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 4H)

[1553] HPLCMS(방법 J): $[m/z]: 398.5 [M+H]^+$

[1554] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-메틸-N-페닐-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 19)



[1555]

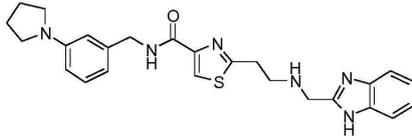
[1556] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[메틸(페닐)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**15**)(110.12 mg, 0.224 mmol) 및 50% TFA를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(40 mg, 45%, 85% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다.

[1557] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm]= 7.69 (bs, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 3H), 3.18 (bs, 2H), 3.05 (bs, 2H)

[1558] HPLCMS(방법 J): $[m/z]: 392.5 [M+H]^+$

[1559] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-{[2-(피롤리딘-1-일)페닐]메틸}-1,3-티아졸-4-카복스아미드

(실시예 화합물 21)



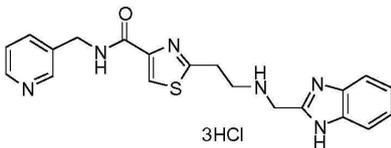
[1560]

[1561] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, DCM(8 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-({2-(피리딘-1-일)페닐}메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**16**)(100 mg, 0.178 mmol) 및 50% TFA를 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5-7% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(70 mg, 69%, 82% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다.

[1562] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.12 - 3.05 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 4H)

[1563] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 461.6 [M+H]⁺

[1564] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-(피리딘-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 35)



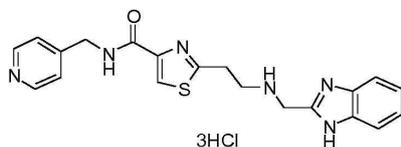
[1565]

[1566] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리딘-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**22**)(184 mg, 0.374 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 18시간 동안 반응시켜, Et₂O로 침전시킨 후 표제 화합물(80 mg, 53%)을 트리 HCl 염 백색 고체로서 수득하였다.

[1567] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): d[ppm]= 10.28 (bs, 3H), 9.64 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

[1568] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 493.3 [M+H]⁺

[1569] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-(피리딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 36)



[1570]

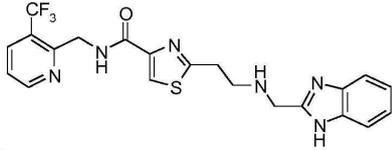
[1571] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리딘-4-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**23**)(145.8 mg, 0.296 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 18시간 동안 반응시켜, Et₂O로 침전 후 표제 화합물(70 mg, 47%)을 트리 HCl 염 백색 고체로서 수득하였다.

[1572] ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 10.40 (bs, 3H), 9.69 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[1573] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 493.3 [M+H]⁺

[1574] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-{[3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}-1,3-티아졸-4-

카복사미드(실시예 화합물 37)



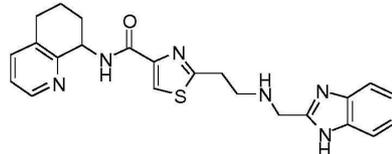
[1575]

[1576] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**24**)(86.33 mg, 0.154 mmol) 및 4M HCl를 상온에서 18시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10-15% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(25 mg, 35%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1577] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1578] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 461.6 [M+H]⁺

[1579] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 38)



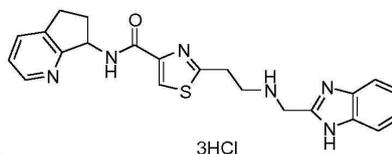
[1580]

[1581] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**25**)(82.03 mg, 0.154 mmol) 및 4M HCl를 상온에서 18시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10-15% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(35 mg, 52%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1582] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 3H)

[1583] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 433.6 [M+H]⁺

[1584] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 39)



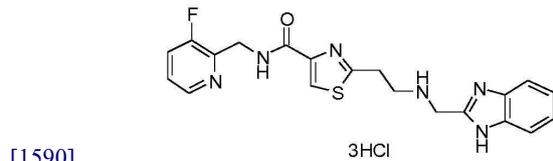
[1585]

[1586] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(6.36 ml) 중의 4M HCl을 디옥산(30ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-((5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(**26**)(1.32 g, 2.55 mmol)에 가하고, 상온에서 48시간 동안 교반하여, DCM/MeOH로부터 결정화 후 표제 화합물(1.03 g, 76%)을 수득하였다.

[1587] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.7, 6.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 7.66 (dt, J = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 5.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.21 (dt, J = 17.1, 8.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.51 (dq, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H)

[1588] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 419.05 [M+H]⁺

[1589] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 40)

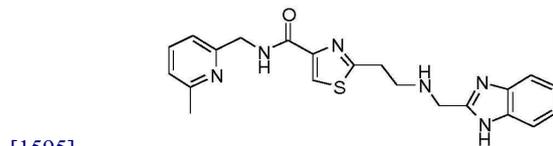


[1591] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산 중의 4M HCl(16.57 ml, 66.26 mmol)을 디옥산(40 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(27)(4.13 g, 6.63 mmol)에 가하고, 상온에서 16시간 동안 교반하여, Et₂O(100 ml)로부터 침전시킨 후 표제 화합물(3.04 g, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1592] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

[1593] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 411.1 [M+H]⁺

[1594] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 42)

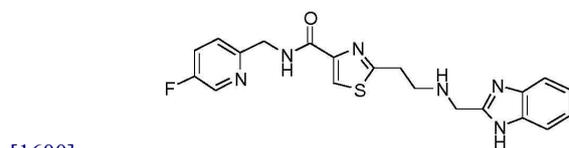


[1596] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(29)(79.5 mg, 0.157 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10-15% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(25.5 mg, 36%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1597] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.09 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)

[1598] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 405.5 [M+H]⁺

[1599] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 43)

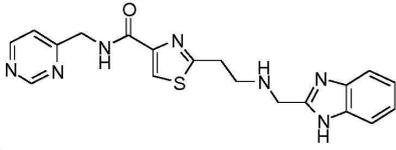


[1601] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(30)(80.2 mg, 0.157 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 밤새 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10-15% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(12.5 mg, 17%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1602] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H)

[1603] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 411.5 [M+H]⁺

[1604] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-(피리미딘-4-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 44)



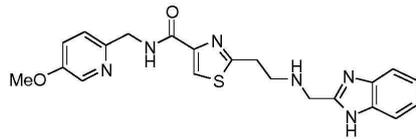
[1605]

[1606] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피리미딘-4-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**31**)(75 mg, 0.152 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 8% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(22 mg, 37%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1607] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 9.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1608] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 394.4 [M+H]⁺

[1609] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 45)



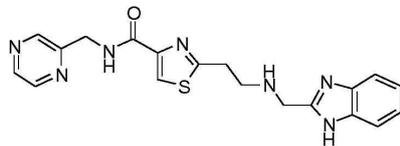
[1610]

[1611] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(**32**)(80 mg, 0.153 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 8% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(53 mg, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1612] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1613] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 423.4 [M+H]⁺

[1614] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-(피라진-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 46)



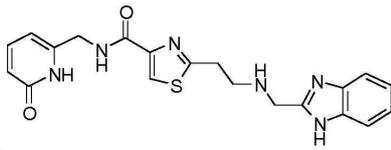
[1615]

[1616] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-{4-[(피라진-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**33**)(70 mg, 0.142 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 8% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(30 mg, 53.7%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1617] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.63 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H)

[1618] HPLCMS(방법 I): [m/z]: 394.4 [M+H]⁺

[1619] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 47)



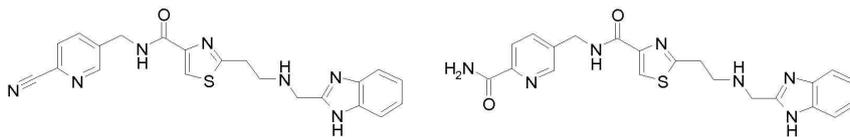
[1620]

[1621] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산 HCl(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(34)(70 mg, 0.138mmol) 및 4M HCl을 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 8% MeOH의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(30 mg, 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1622] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8.12 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1623] HPLCMS(방법 J): [m/z]: 409.4 [M+H]⁺

[1624] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(6-시아노피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 56) 및 5-[(2-2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-일]포름아미도]피리딘-2-카복사미드(실시예 화합물 54)



[1625]

[1626] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(3 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(6-카바모일피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(35)와 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(6-시아노피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(36)(80 mg, 0.155 mmol)의 혼합물 및 4M HCl을 상온에서 18시간 동안 반응시켜 2개의 생성물을 수득하였다. 포름아미드(실시예 화합물 54)(16 mg, 23%)를 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH, 9:1의 구배로 용출)에 따라 분리하였다. 조 니트릴(실시예 화합물 56)을 또한 분리하고, basic prep-HPLC로 추가로 정제하여 필요 생성물을 갈색 고체(24 mg, 37%)로서 수득하였다.

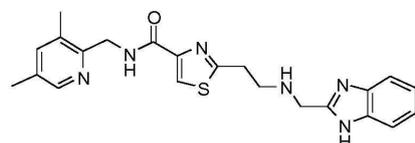
[1627] 포름아미드: ¹H-NMR (메탄올-d₄, 400 MHz): d[ppm]= 8.49 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 7.46 -7.34 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H)

[1628] HPLCMS(방법 I): [m/z]: 436.5 [M+H]⁺

[1629] 니트릴: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 9.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 29.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H)

[1630] HPLCMS(방법 I): [m/z]: 418.2 [M+H]⁺

[1631] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3,5-디메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 57)



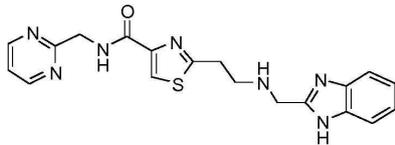
[1632]

[1633] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml)중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3,5-디메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**37**)(198 mg, 0.36 mmol) 및 12M HCl(0.307 ml, 8.42 mmol)을 40℃에서 21시간 동안 반응시켜, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1634] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

[1635] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 421.2 [M+H]⁺

[1636] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 61)



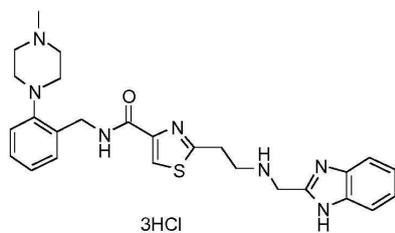
[1637]

[1638] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(2 ml) 중의 *tert*-부틸 2-({(*tert*-부톡시)카보닐}(2-{4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)아미노)메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(**38**)(86 mg, 0.145 mmol) 및 12M HCl(0.282 ml, 3.378 mmol)을 40℃에서 24시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(100% DCM, 90% DCM: 10% MeOH 및 90% DCM: 10% 메탄올성 암모니아의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(24 mg, 42%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1639] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 36.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H)

[1640] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 394.2 [M+H]⁺

[1641] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-([2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 68)



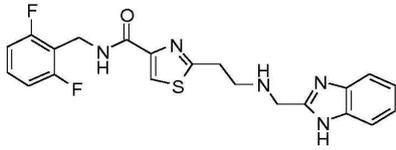
[1642]

[1643] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-([2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**39**)(13.4 mg, 0.02 mmol) 및 디옥산(55.1 μl) 중의 4M HCl을 50℃에서 16시간 동안 반응시켜, DCM과 분쇄 후 표제 화합물(11.5 mg, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1644] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.28 (s, 1H), 7.88 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.69 (dt, J = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 3.49 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H)

[1645] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 490.3 [M+H]⁺

[1646] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 69)



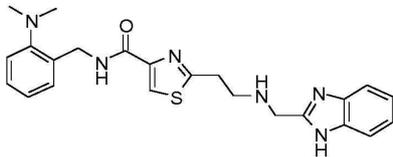
[1647]

[1648] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((2,6-디플루오로페닐)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**40**)(90 mg, 0.17 mmol) 및 디옥산(427 μ l) 중의 4M HCl을 상온에서 16시간 동안 반응시켜, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 20.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1649] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.06 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1650] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 428.1 [M+H]⁺

[1651] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((2-(디메틸아미노)페닐)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시에 화합물 70)



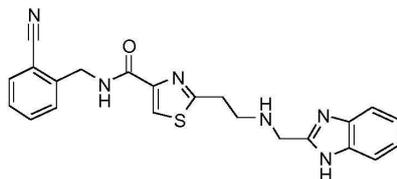
[1652]

[1653] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-((2-(디메틸아미노)페닐)메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸}카바메이트(**41**)(73 mg, 0.14 mmol) 및 디옥산(341 μ l) 중의 4M HCl을 50°C에서 16시간 동안 반응시켜, prep-HPLC에 의한 정제 이후 표제 화합물(8.7 mg, 14%)을 수득하였다.

[1654] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.08 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 7.02 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H)

[1655] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 435.3 [M+H]⁺

[1656] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((2-시아노페닐)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 71)

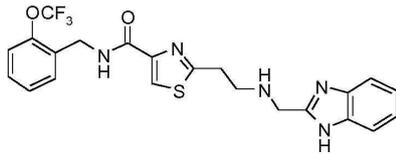


[1657]

[1658] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((2-시아노페닐)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**42**)(54 mg, 0.1 mmol) 및 디옥산(261 μ l) 중의 4M HCl을 50°C에서 12시간 동안 반응시켜, prep-HPLC에 의한 정제 후 표제 화합물(8 mg, 18%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1659] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.11 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1660] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((2-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 72)



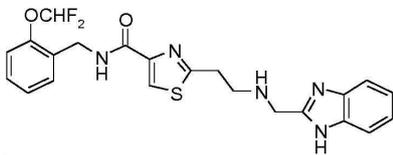
[1661]

[1662] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-((2-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**43**)(110 mg, 0.191 mmol), 12M HCl(0.317 ml, 4.458 mmol)을 상온에서 16시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(41 mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1663] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (d, J = 31.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1664] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 476.2 [M+H]⁺

[1665] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-{2-(디플루오로메톡시)페닐}메틸}-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 74)



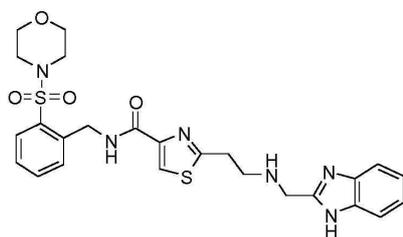
[1666]

[1667] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-((2-(디플루오로메톡시)페닐)메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**45**)(470 mg), 12M HCl(5 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(56 mg, 35%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1668] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.79 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 5H), 4.48 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1669] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 458.2 [M+H]⁺

[1670] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-{2-(모르폴린-4-설포닐)페닐}메틸}-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 75)



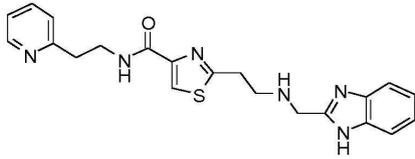
[1671]

[1672] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-((2-(모르폴린-4-설포닐)페닐)메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**46**)(440 mg), 12M HCl(5 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(67 mg, 42%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1673] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.8, 7.7 Hz, 4H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.81 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 4H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1674] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 541.2 [M+H]^+$

[1675] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[2-(피리딘-2-일)에틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 76)



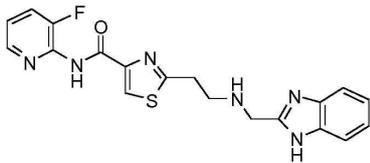
[1676]

[1677] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml)을 디옥산(257 μ l, 1.03mmol) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-([2-(피리딘-2-일)에틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(47)(52 mg, 0.103 mmol) 및 4M HCl에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(11 mg, 26%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1678] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): $d[ppm]= 8.44$ (ddd, $J = 5.0, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), $7.29 - 7.19$ (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), $3.13 - 3.05$ (m, 4H)

[1679] HPLCMS(방법 B): $[m/z]: 407.1 [M+H]^+$

[1680] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(3-플루오로피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 77)



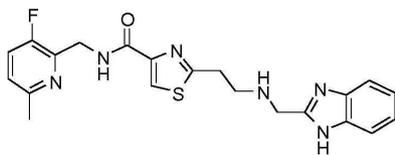
[1681]

[1682] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(4 ml)을 디옥산(1.56ml, 6.24mmol) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-([3-플루오로피리딘-2-일]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(48)(705 mg) 및 4M HCl에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(10 mg, 3.9%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1683] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): $d[ppm]= 8.37$ (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 4.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 9.8, 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.4, 4.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), $3.56 - 3.46$ (m, 4H)

[1684] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 397.1 [M+H]^+$

[1685] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 79)



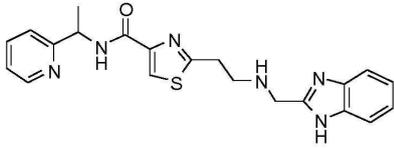
[1686]

[1687] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.36 ml) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-([3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일]메틸) 카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(50)(76 mg, 0.14 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하여, basic prep-HPLC에 의한 정제 후 표제 화합물(24 mg, 39%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1688] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): $d[ppm]= 8.09$ (s, 1H), $7.55 - 7.42$ (m, 3H), $7.29 - 7.14$ (m, 3H), 4.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)

[1689] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 425.2 [M+H]^+$

[1690] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-[1-(피리딘-2-일)에틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 80)



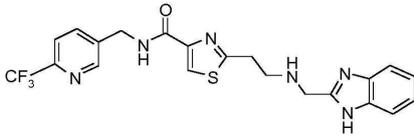
[1691]

[1692] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.39 ml, 1.56 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-([1-(피리딘-2-일)에틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**51**)(78 mg, 0.15 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 23%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1693] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.7, 3.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

[1694] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 407.2 [M+H]^+$

[1695] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-{{6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메틸}-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 81)



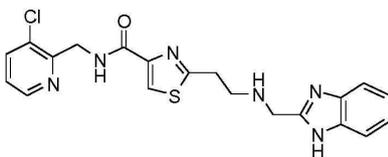
[1696]

[1697] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.41 ml, 1.64 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{{2-[4-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(**52**)(92 mg, 0.16 mmol)의 용액에 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하여, basic prep-HPLC에 의한 정제 후 표제 화합물(21 mg, 27%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1698] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1699] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 461.1 [M+H]^+$

[1700] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 82)



[1701]

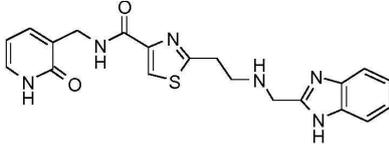
[1702] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(1.6 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-([3-클로로피리딘-2-일]메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**53**)(161 mg, 0.363 mmol) 및 12M HCl(1.6 ml, 19.2 mmol)을 50°C에서 4시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(72 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1703] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.22 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 4.7

Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1704] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 427.1 $[M+H]^+$

[1705] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 83)



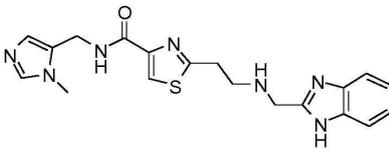
[1706]

[1707] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(2 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-([2-(*tert*-부톡시)피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(**54**)(205 mg, 0.36 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 50°C에서 4시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(66 mg, 44%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1708] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.17 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.15 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1709] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 409.2 $[M+H]^+$

[1710] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 84)



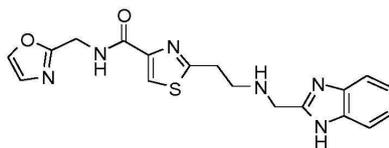
[1711]

[1712] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(7 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(**55**)(148 mg, 0.3 mmol) 및 4M HCl을 상온에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(58 mg, 49%)을 무색 유리로서 수득하였다.

[1713] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 6.97 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1714] HPLCMS(방법 B): $[m/z]$: 396.2 $[M+H]^+$

[1715] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(1,3-옥사졸-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 85)



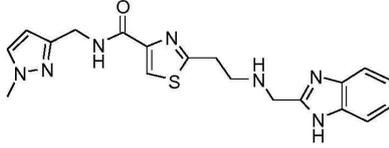
[1716]

[1717] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.49 ml, 1.96 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-[(1,3-옥사졸-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(**56**)(95 mg, 0.196 mmol)의 용액에 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(13 mg, 17%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1718] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1719] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 383.1 [M+H]⁺

[1720] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 86)



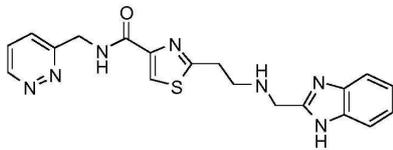
[1721]

[1722] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.27 ml, 1.08 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(57)(53 mg, 0.11 mmol)의 용액에 상온에서 3시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(16 mg, 38%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1723] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.08 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 6.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1724] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 396.2 [M+H]⁺

[1725] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 87)



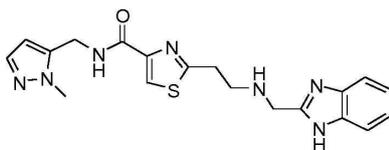
[1726]

[1727] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.51 ml, 2.04 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-(4-{[(피리다진-3-일메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(58)(101 mg, 0.2 mmol)의 용액에 50°C에서 1시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 19%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1728] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 9.10 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1729] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 394.1 [M+H]⁺

[1730] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 88)



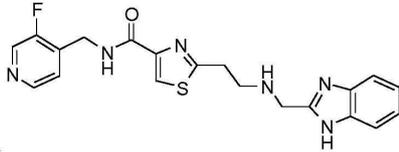
[1731]

[1732] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.26 ml, 1.04 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(59)(51 mg, 0.103 mmol)의 용액에 50°C에서 1시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(12 mg, 30%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1733] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.10 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1734] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 396.2 [M+H]⁺

[1735] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((3-플루오로피리딘-4-일)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 89)



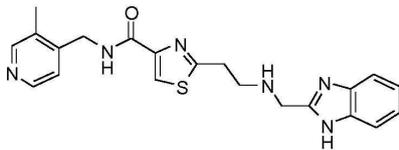
[1736]

[1737] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(1.4 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**60**)(137 mg, 0.191 mmol, 71% 순도) 및 12M HCl(1.4 ml, 16.8 mmol)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(46 mg, 59%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1738] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1739] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 411.1 [M+H]⁺

[1740] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((3-메틸피리딘-4-일)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 90)



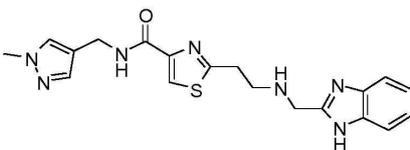
[1741]

[1742] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(1.8 ml) 중의 4M HCl을 디옥산(5ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((3-메틸피리딘-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**61**)(363 mg, 0.72 mmol)의 용액에 상온에서 16시간 동안 가하여, 표제 화합물(203 mg, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다. 고체를 헵탄 첨가시 DCM/MeOH로부터의 침전 및 이후 Et₂O로의 세척으로부터 수득하였다.

[1743] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 7.61 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)(용매에 의하여 불명확한 CH₂ 시그널)

[1744] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 407.2 [M+H]⁺

[1745] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 91)



[1746]

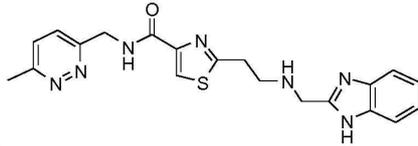
[1747] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**62**)(125 mg, 0.25 mmol) 및 12M HCl(0.49 ml, 5.88 mmol)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(42 mg, 42%)을 황색

/갈색 고체로서 수득하였다.

[1748] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1749] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 396.2 [M+H]⁺

[1750] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시예 화합물 93)



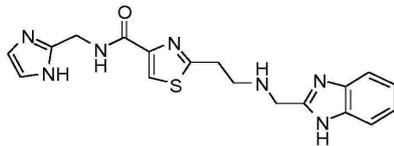
[1751]

[1752] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(1 ml) 중의 조 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(**63**)(99 mg, 0.154 mmol, 79% 순도) 및 12M HCl(1 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(32 mg, 51%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[1753] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 9.01 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 4H), 7.13 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)

[1754] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 408.2 [M+H]⁺

[1755] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(1H-이미다졸-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 95)



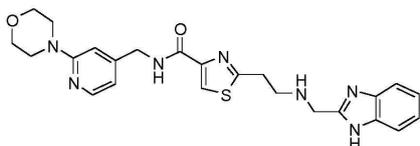
[1756]

[1757] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(1 ml, 4 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(4 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(2-[4-[(1H-이미다졸-2-일메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(**64**)(61 mg, 0.13 mmol)의 용액에 상온에서 18시간 동안 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(23 mg, 48%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1758] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.13 (dd, J = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1759] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 382.1 [M+H]⁺

[1760] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-([2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 96)



[1761]

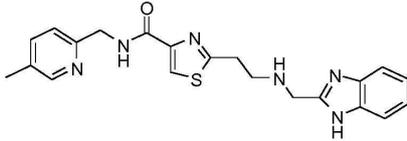
[1762] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(1 ml) 중의 4M HCl을 디옥산(4 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-([2-[4-([2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(**65**)(108 mg, 0.19 mmol)의 용액에 상온에서 15시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(46

mg, 51%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1763] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.14 (dq, J = 7.1, 3.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 29.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H) 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1764] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 478.2 [M+H]⁺

[1765] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 97)



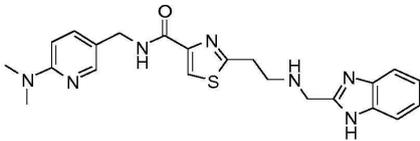
[1766]

[1767] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.24 ml, 0.96 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(5-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(66)(48 mg, 0.095 mmol)의 용액에 상온에서 12시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(10 mg, 26%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1768] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

[1769] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 407.1 [M+H]⁺

[1770] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-{6-(디메틸아미노)피리딘-3-일}메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 98)



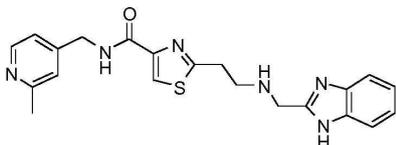
[1771]

[1772] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.17 ml, 0.68 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-{[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]메틸}카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸}카바메이트(67)(36 mg, 0.07 mmol)의 용액에 상온에서 12시간 동안 가하여, 중성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(8 mg, 27%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1773] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H)

[1774] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 436.3 [M+H]⁺

[1775] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(2-메틸피리딘-4-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 99)



[1776]

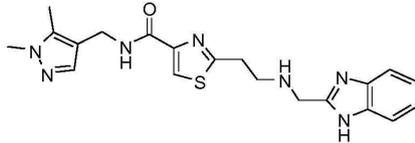
[1777] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.18 ml, 0.72 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{[(2-메틸피리딘-4-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(68)(36 mg, 0.07 mmol)의 용액에 상온에서 12시간 동안 가하여, 중성 제조 HPLC로 정제 후 표제 화합물(20

mg, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1778] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H)

[1779] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 407.2 [M+H]⁺

[1780] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 100)



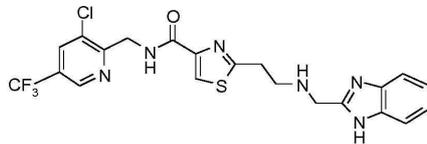
[1781]

[1782] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(0.36 ml, 1.44 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸카바메이트(69)(74 mg, 0.15mmol)의 용액에 상온에서 12시간 동안 가하여, 중성 제조 HPLC로 정제 후 표제 화합물(19 mg, 33%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1783] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.05 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)

[1784] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 410.2 [M+H]⁺

[1785] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 101)



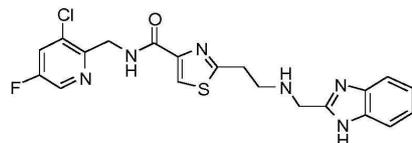
[1786]

[1787] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(2.1 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-{2-[4-[(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸]카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(70)(216 mg, 0.163 mmol, 45% 순도) 및 12M HCl(2.1 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(67 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1788] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1789] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 495.0 [M+H]⁺

[1790] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 102)



[1791]

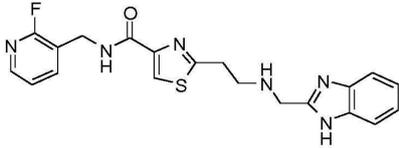
[1792] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(1.6 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸카바메이트(71)(157 mg, 76%, 62% 순도) 및 12M HCl(1.6 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(50 mg, 62%)을

백색 고체로서 수득하였다.

[1793] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.36 (m, 2H), 7.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1794] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 445.1 [M+H]⁺

[1795] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시예 화합물 103)



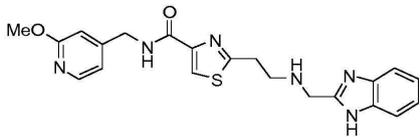
[1796]

[1797] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(4.4 ml) 중에서 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(2-플루오로피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**72**)(127 mg, 0.249 mmol) 및 디옥산(0.622 ml, 2.487 mmol) 중의 4M HCl을 상온에서 5시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(26 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1798] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 8.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (br m, 2H)

[1799] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 411.2 [M+H]⁺

[1800] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시예 화합물 104)



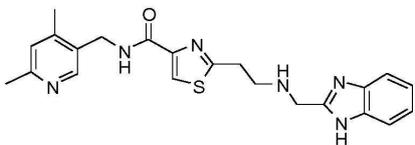
[1801]

[1802] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(1 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**73**)(104 mg, 0.199 mmol, 96% 순도) 및 12M HCl(1 ml)을 50°C에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(35 mg, 42%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1803] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1804] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 423.1 [M+H]⁺

[1805] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시예 화합물 105)



[1806]

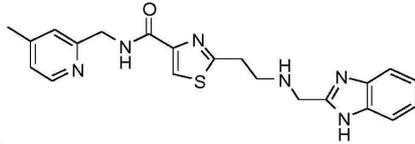
[1807] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**74**)(0.077 g, 0.148 mmol) 및 12M

HCl(0.287 ml, 3.449 mmol)을 45°C에서 20시간 동안 반응시켜, 중성 제조 HPLC로 정제 후 표제 화합물(25 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1808] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.37 (br m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 5H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[1809] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 421.2 [M+H]⁺

[1810] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(4-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 106)



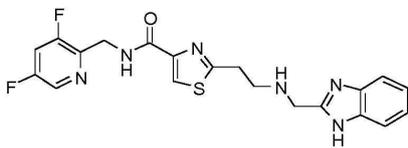
[1811]

[1812] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(4-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**75**)(90 mg, 0.178 mmol) 및 12M HCl(0.345 ml, 4.143 mmol)을 45°C에서 20시간 동안 반응시켜, 중성 제조 HPLC로 정제 후 표제 화합물(21 mg, 29%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1813] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

[1814] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 407.2 [M+H]⁺

[1815] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 108)



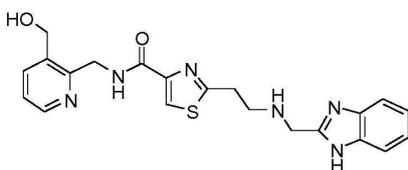
[1816]

[1817] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2 ml) 중에서 *tert*-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**77**)(112 mg, 0.21 mmol) 및 디옥산(0.53 ml, 2.119 mmol) 중의 4M HCl을 반응시켜, 중성 제조 HPLC로 정제 후 표제 화합물(36.7 mg, 40%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1818] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1819] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 429.2 [M+H]⁺

[1820] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[[3-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시에 화합물 110)



[1821]

[1822] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(3.28 ml, 13.13 mmol) 중의 4M HCl을 디옥산(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-

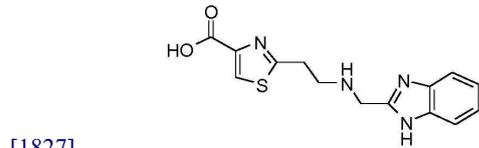
(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-{{(3-{{(tert-부틸디메틸실릴)옥시}메틸}피리딘-2-일)메틸}카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸}카바메이트(78)(191.5 mg, 0.09 mmol, 30% 순도)의 용액에 상온에서 15분 동안 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(8.9 mg, 23.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1823] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12.21 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.57 - 7.40 (br m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 5.41 (br s, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1824] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 422.2 [M+H]⁺

[1825] 위의 일반 도식 2:

[1826] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(80)

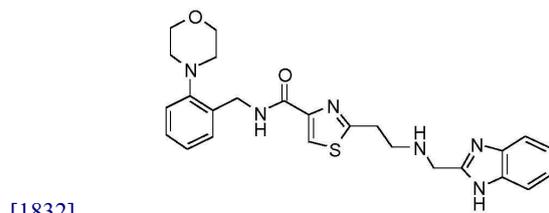


[1828] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(50 ml/10 ml) 중의 LiOH(0.142 g, 5.92 mmol) 및 tert-부틸 2-({(tert-부톡시)카보닐}({2-[4-(메톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]에틸})아미노}메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(7)(1.12 g)를 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 KHSO₄ 용액을 사용하여 pH ~1-2으로 산성화시킨 다음, 진공하에 농축하였다. 조 잔사를 DCM/IPA 이후 MeOH/EtOAc와 분쇄하여 표제 화합물(1.2 g, 50% 순도)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[1829] 1H-NMR (메탄올-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8.39 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

[1830] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 303.2 [M+H]⁺

[1831] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-{[2-(모르폴린-4-일)페닐]메틸}-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 63)

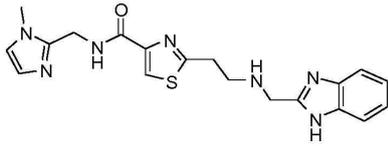


[1833] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(80)(200 mg, 0.66 mmol, 50% 순도), 1-[2-(모르폴린-4-일)페닐]메탄아민(127 mg, 0.66 mmol), DIPEA(0.35 ml, 1.98 mmol) 및 HATU(377 mg, 0.99 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(37 mg, 12%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1834] 1H-NMR (메탄올-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8.06 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 4H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 4H)

[1835] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 477.2 [M+H]⁺

[1836] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 64)



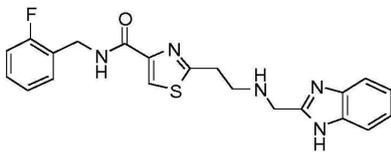
[1837]

[1838] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(5 ml) 및 DMF(1 ml) 중의 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(80)(200 mg, 0.33 mmol, 50% 순도), 1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메탄아민(36 mg, 0.33 mmol), DIPEA(230 μ l, 1.32 mmol) 및 HATU(189 mg, 0.496 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 12%)을 수득하였다.

[1839] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1840] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 396.2 [M+H]⁺

[1841] 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-N-((2-플루오로페닐)메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 65)



[1842]

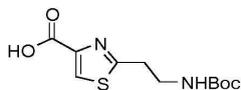
[1843] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(2-((1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(80)(200 mg, 0.53 mmol, 50% 순도), 1-(2-플루오로페닐)메탄아민(66 mg, 0.53 mmol), DIPEA(369 μ l, 2.12 mmol) 및 HATU(302 mg, 0.79 mmol)을 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(13 mg, 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1844] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[1845] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 410.2 [M+H]⁺

[1846] 위의 일반 도식 4:

[1847] 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)



[1848]

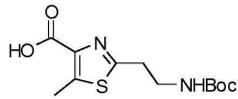
[1849] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(200 ml/70 ml) 중의 에틸 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(1)(8 g, 26.63 mmol) 및 LiOH(1.91 g, 79.90 mmol)를 상온에서 20시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(10.16 g, 99.7%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1850] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.32 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H overlapping with solvent), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

[1851] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500MHz): d[ppm]= 8.24 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

[1852] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 294.9 [M+H]⁺

[1853] 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산(88)



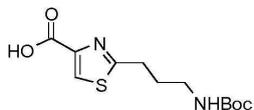
[1854]

[1855] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/20 ml) 중의 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트(3)(769 mg, 2.56 mmol) 및 LiOH(310 mg, 13 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(681 mg, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1856] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 12.76 (s, 1H), 6.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

[1857] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.05 [M+H]⁺

[1858] 2-(3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)프로필)-1,3-티아졸-4-카복실산(89)



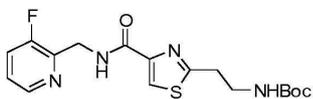
[1859]

[1860] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(12 ml) 및 물(4 ml) 중의 에틸 2-(3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)프로필)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(4)(726 mg, 2.31 mmol) 및 LiOH(166 mg, 6.93 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(791 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1861] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.13 (s, 1H), 6.91 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 1.83 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)

[1862] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 285 [M+H]⁺

[1863] tert-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(90)



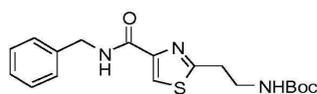
[1864]

[1865] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(300 ml) 중의 (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(8.03 g, 40.35 mmol), 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(10.2 g, 26.9 mmol), DIPEA(28.1 ml, 161.4 mmol) 및 HATU(12.3 g, 32.3 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(13.27 g)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1866] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H, overlapping with NMR solvent), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

[1867] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 381 [M+H]⁺

[1868] tert-부틸 N-[2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸]카바메이트(91)



[1869]

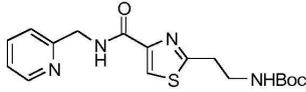
[1870] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(205 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(4.09 g, 15.0 mmol), 벤질아민(1.8 ml, 16.5 mmol), DIPEA(7.9 ml, 45.1 mmol) 및 HATU(8.570 g, 22.5 mmol)를 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(3.38 g, 56%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1871] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.27 (m, 1H),

4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

[1872] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 384 [M+Na]⁺

[1873] **tert**-부틸 N-(2-(4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(92)

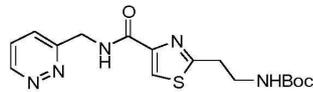


[1874]

[1875] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(25 ml) 중의 2-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(0.500 g, 1.836 mmol), 1-(피리딘-2-일)메탄아민(0.199 g, 1.836 mmol), HATU(1.047 g, 2.754 mmol) 및 DIPEA(0.959 ml, 5.508 mmol)를 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(20% 헵탄 :80% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배를 사용)로 정제 후 표제 화합물(0.905 g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1876] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 363.05 [M+H]⁺

[1877] **tert**-부틸 N-(2-(4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(93)



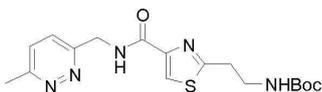
[1878]

[1879] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(15 ml) 중의 2-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(0.7 g, 2.57 mmol), 피리다진-3-일메탄아민(0.42 g, 3.86 mmol), DIPEA(2.24 ml, 12.85 mmol) 및 HATU(1.47 g, 3.86 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH-DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.919 g, 98%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1880] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 9.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.32 (br m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (br m, 1H), 7.77 - 7.69 (br m, 1H), 5.01 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.96 (br s, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

[1881] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 364.05 [M+H]⁺

[1882] **tert**-부틸 N-[2-(4-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(94)



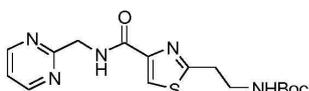
[1883]

[1884] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, THF(35 ml) 및 DMF(5 ml) 중의 2-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(1.3 g, 4.15 mmol), (6-메틸피리다진-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드(0.8 g, 5.01 mmol), DIPEA(2.89 ml, 16.61 mmol) 및 HATU(1.90 g, 5.01 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-15% MeOH/EtOAc의 구배로 용출) 이후 제2 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 70-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.878 g, 45%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1885] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.50 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)

[1886] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 378.05 [M+H]⁺

[1887] **tert**-부틸 N-(2-(4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(95)



[1888]

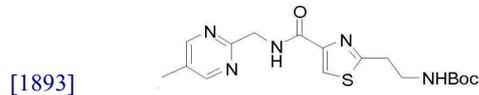
[1889] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(15 ml) 중의 2-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(0.7 g, 2.57 mmol), 피리미딘-2-일메탄아민(0.42 g, 3.86 mmol), DIPEA(2.24 ml, 12.85 mmol) 및 HATU(1.47 g, 3.86 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표

제 화합물(0.545 g, 58%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1890] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (app t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[1891] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 364.05 [M+H]⁺

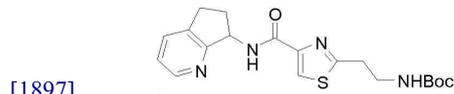
[1892] **tert**-부틸 N-[2-(4-((5-메틸피리미딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(96)



[1894] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(15 ml) 및 DMF(3 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(500 mg, 1.6 mmol, 87% 순도), (5-메틸피리미딘-2-일)메탄아민(295 mg, 2.4 mmol), DIPEA(1.39 ml, 7.99 mmol) 및 HATU(911 mg, 2.4 mmol)을 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(0-80% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(600 mg, 85%, 85% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1895] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 378.10 [M+H]⁺

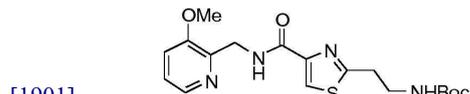
[1896] **tert**-부틸 N-{2-[4-({5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일]-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(97)



[1898] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(24 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(1.2 g, 4.41 mmol), 5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-아민 하이드로클로라이드(1.13 g, 6.61 mmol), DIPEA(2.3 ml, 13.22 mmol) 및 HATU(2.51 g, 6.61 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.53 g, 85%)을 연분홍색 파우더로서 수득하였다.

[1899] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 389.15 [M+H]⁺

[1900] **tert**-부틸 N-[2-(4-((3-메톡시피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(98)

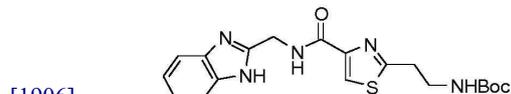


[1902] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(15 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(250 mg, 0.918 mmol), (3-메톡시피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(213 mg, 1.01 mmol), DIPEA(0.80 ml, 4.59 mmol) 및 HATU(524 mg, 1.38 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(30-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(417 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1903] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.76 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)

[1904] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 393.40 [M+H]⁺

[1905] **tert**-부틸 N-[2-(4-((3-메톡시피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(99)

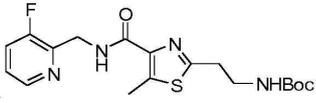


[1907] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(15 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(87)(250 mg, 0.918 mmol), 1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)메탄아민(149 mg, 1.01 mmol), DIPEA(0.48 ml, 2.75 mmol) 및 HATU(524 mg, 1.38 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로

정제 후 조 표제 화합물(0.709 mg, 정량적, 81% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1908] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 402 [M+H]^+$

[1909] ***tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(100)**

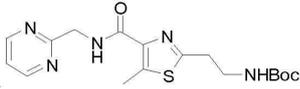
[1910] 

[1911] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산(**88**)(680 mg, 2.37 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(615 mg, 3.09 mmol), TEA(1.16 ml, 8.0 mmol) 및 HATU(1350 mg, 3.56 mmol)를 반응시켜, 표제 화합물(824 mg, 85%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1912] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $d[ppm]= 8.45 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 9.4, 8.3, 1.2 \text{ Hz}, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 5.2, 1.5 \text{ Hz}, 2H), 3.59 (d, J = 6.0 \text{ Hz}, 2H), 3.13 (t, J = 6.0 \text{ Hz}, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)$

[1913] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 395.15 [M+H]^+$

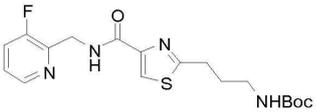
[1914] ***tert*-부틸 N-(2-(5-메틸-4-(피리미딘-2-일메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(101)**

[1915] 

[1916] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산(**88**)(0.315 g, 0.912 mmol), 1-(피리미딘-2-일)메탄아민(0.119 g, 1.094 mmol), THF(7 ml), DMF(1 ml), DIPEA(0.318 ml, 1.824 mmol) 및 HATU(0.416 g, 1.094 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 30-100% EtOAc의 구배로)로 정제 후 표제 화합물(0.134 g, 27%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1917] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 378.10 [M+H]^+$

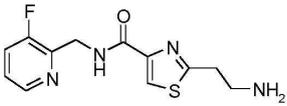
[1918] ***tert*-부틸 N-[3-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)프로필]카바메이트(102)**

[1919] 

[1920] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 및 THF(4ml) 중의 2-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로필)-1,3-티아졸-4-카복실산(**89**)(661 mg, 2.31 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(689 mg, 3.46 mmol), DIPEA(2.41 ml, 13.85 mmol) 및 HATU(1053 mg, 2.77 mmol)을 섬광 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(914 mg, 93%, 93% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1921] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 395.05 [M+H]^+$

[1922] **2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(103)**

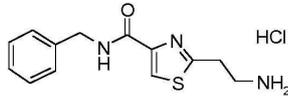
[1923] 
2HCl

[1924] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(250 ml) 중의 12M HCl(35.3ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**90**)(13.3 g, 28.25 mmol)를 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(12.8 g)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1925] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.98 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.72 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H)

[1926] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 280.9 [M+H]⁺

[1927] 2-(2-아미노에틸)-N-벤질-1,3-티아졸-4-카복스아미드 하이드로클로라이드(104)

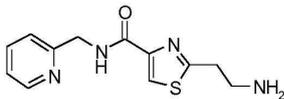


[1928]

[1929] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(4.5 ml) 중의 12M HCl(2.5 ml) 및 *tert*-부틸 N-(2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)카바메이트(**91**)(456 mg, 1.29 mmol)을 상온에서 4시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(336 mg, 100%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 생성물을 정제하지 않고 후속 반응에 사용하였다.

[1930] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 261.95 [M+H]⁺

[1931] 2-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(105)

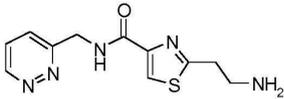


[1932]

[1933] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(9 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**92**)(0.905 g, 2.50 mmol), 12M HCl(4.852 ml, 58.23 mmol)을 반응시켜, 표제 화합물(0.840 g, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1934] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 262.95 [M+H]⁺

[1935] 2-(2-아미노에틸)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(106)



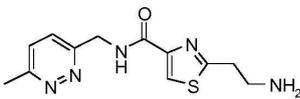
[1936]

[1937] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(**93**)(0.919 g, 2.53 mmol) 및 12M HCl(4.22 ml)을 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(0.840 g, 97%)을 갈색 잔사로서 수득하였다.

[1938] ¹H-NMR (산화중수소, 500 MHz): d[ppm]= 9.17 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H)

[1939] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 263.95 [M+H]⁺

[1940] 2-(2-아미노에틸)-N-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(107)



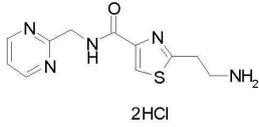
[1941]

[1942] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-{[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**94**)(878 mg, 1.86 mmol) 및 12M HCl(3.10 ml)을 상온에서 24시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(764 mg, 정량적)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 정제하지 않고 후속적인 반응에 사용하였다.

[1943] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 2.91 (s, 3H)

[1944] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 277.95 [M+H]⁺

[1945] 2-(2-아미노에틸)-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(108)



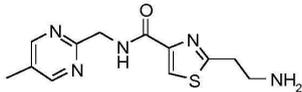
[1946]

[1947] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(15 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(95)(0.545 g, 1.499 mmol) 및 12M HCl(4.22 ml)을 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(0.530 g, 정량적)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

[1948] ¹H-NMR (산화중수소, 500 MHz): d[ppm]= 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (app t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H)

[1949] HPLCMS(ESI⁺): [m/z]: 263.95 [M+H]⁺ 유리 염기로서(METCR1673 Generic 2 분)

[1950] 2-(2-아미노에틸)-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(109)



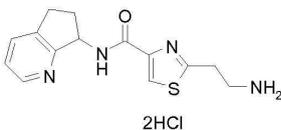
[1951]

[1952] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-{[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(96)(600 mg, 1.59 mmol) 및 12M HCl(2.65 ml)을 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(MeOH/DCM 중의 0-10% 7M 암모니아의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물 유리 염기(283 mg, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1953] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 4.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

[1954] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 278.2 [M+H]⁺

[1955] 2-(2-아미노에틸)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(110)

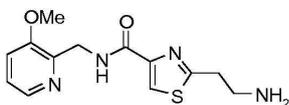


[1956]

[1957] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(14.45 ml, 57.8 mmol) 중의 4M HCl을 MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-{2-[4-({5H, 6H, 7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸}카바메이트(97)(1.53 g, 3.94 mmol)의 빙냉 용액에 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. Et₂O(5 ml)로부터 침전시킨 후 표제 화합물(1.32 g, 93%)을 여과로 분리하였다.

[1958] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 289.05 [M+H]⁺

[1959] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(111)



[1960]

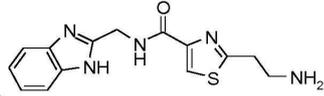
[1961] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 12M HCl(2.5 ml) 및 조 *tert*-부틸 N-[2-(4-{[(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(98)(417 mg)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광

컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(125 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1962] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): d[ppm]= 8.59 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H)

[1963] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 292.95 [M+H]⁺

[1964] 2-(2-아미노에틸)-N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(112)



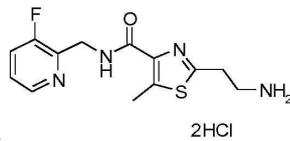
[1965]

[1966] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 12M HCl(2.5 ml) 및 조 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(99)(709 mg, 1.43 mmol, 81% 순도)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(111 mg, 25%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1967] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[1968] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.95 [M+H]⁺

[1969] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드 (113)



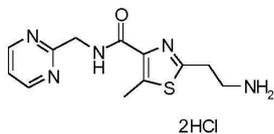
[1970]

[1971] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(30 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(100)(823 mg, 2.09 mmol) 및 12M HCl(3 ml)을 반응시켜, 표제 화합물(794 mg, 정량적)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1972] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.40 (dt, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 3H), 7.73 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 4H), 2.71 (s, 3H)

[1973] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 295.05 [M+H]⁺

[1974] 2-(2-아미노에틸)-5-메틸-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(114)

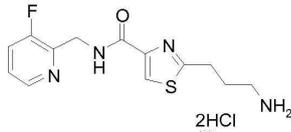


[1975]

[1976] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, *tert*-부틸 N-(2-{5-메틸-4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}에틸)카바메이트(101)(0.482 g, 0.795 mmol), MeOH(6 ml) 및 12M HCl(1.325 ml, 15.90 mmol)을 반응시켜, 표제 화합물(0.420 g, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1977] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 277.95 [M+H]⁺

[1978] 2-(3-아미노프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(115)

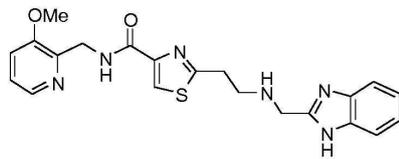


[1979]

[1980] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(2.89 ml, 11.55 mol) 중의 4M HCl와 디옥산(6 ml) 및 MeOH(2 ml) 중의 tert-부틸 N-[3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)프로필]카바메이트(102)(0.91 g, 2.31 mmol)를 반응시켜, 표제 화합물(1.13 g, 85%, 64% 순도)을 얻은 오렌지색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용되었다.

[1981] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 295.00 [M+H]⁺

[1982] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}에틸)-N-[(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시에 화합물 59)



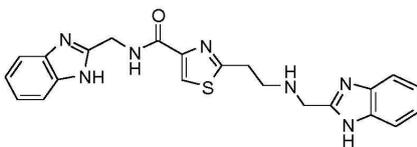
[1983]

[1984] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, DCE(9 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(111)(90 mg, 0.308 mmol) 및 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(49 mg, 0.339 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시킨 다음, NaBH(OAc)₃(91 mg, 0.431 mmol)을 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(50 mg, 38%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1985] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1986] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 423.2 [M+H]⁺

[1987] N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)-2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 (실시에 화합물 60)



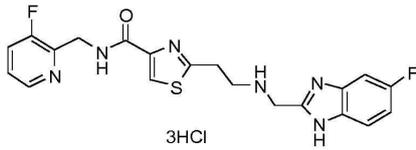
[1988]

[1989] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, DCE(12 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(112)(111 mg, 0.368 mmol) 및 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(59 mg, 0.405 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시킨 다음, NaBH(OAc)₃(109 mg, 0.516 mmol)을 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1990] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.23 (s, 2H), 8.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.13 (tt, J = 7.0, 3.5 Hz, 4H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1991] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 430.3 [M+H]⁺

[1992] 2-(2-[(6-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 114)



[1993]

[1994]

일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**103**)(200 mg, 0.49 mmol), 6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(89 mg, 0.539 mmol) 및 DIPEA(0.342 ml, 1.961 mmol)을 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(28 mg, 0.735 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(83 mg, 유리 염기)을 갈색 고체로서 수득하였다. MeOH(4 ml) 중의 유리 염기와 12M HCl(1 ml)을 상온에서 교반하여, 진공하에 용매 증발 후 표제 화합물(111 mg, 42%)을 수득하였다.

[1995]

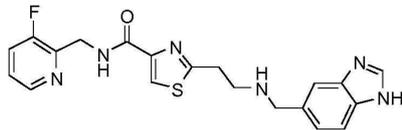
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H)

[1996]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 429.1 [M+H]⁺

[1997]

2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 139)



[1998]

[1999]

일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**103**)(400 mg, 0.64 mmol, 56% 순도), 1H-1,3-벤조디아졸-5-카브알데히드(112 mg, 0.77 mmol) 및 DIPEA(0.56 ml, 3.19 mmol)을 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(36 mg, 0.96 mmol)을 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(207 mg, 75.9%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[2000]

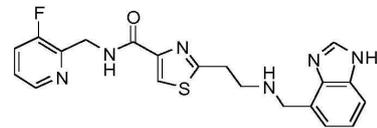
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.31 - 8.29 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H)

[2001]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 411.2 [M+H]⁺

[2002]

2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-4-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 140)



[2003]

[2004]

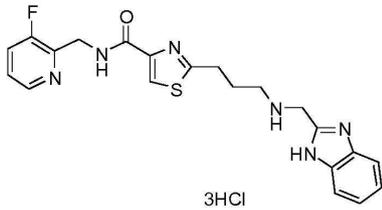
일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**103**)(400 mg, 0.64 mmol, 56.3% 순도), 1H-1,3-벤조디아졸-4-카브알데히드(112 mg, 0.77 mmol) 및 DIPEA(0.56 ml, 3.19 mmol)를 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(36 mg, 0.96 mmol)를 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(255 mg, 96.4%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[2005]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.41 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H)

[2006] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 411.2 [M+H]^+$

[2007] 2-(3-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 134)



[2008]

[2009] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(2 ml)중의 2-(3-아미노프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**115**)(150 mg, 0.261 mmol, 64% 순도), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(46 mg, 0.314 mmol), DIPEA(0.18 ml, 1.05 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(15 mg, 0.39 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 유리 염기 화합물(53 mg, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2010] 1H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.27 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H)

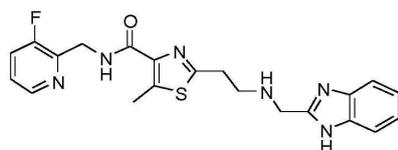
[2011] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 425.2 [M+H]^+$

[2012] 유리 염기(35 mg, 0.082 mmol) 및 12M HCl(20 μl, 0.247 mmol)을 상온에서 MeOH(2 ml) 중에서 교반하여, 용매를 진공하에 제거한 후 표제 화합물(44 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2013] 1H-NMR (D₂O, 500 MHz): d[ppm]= 8.50 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.66 (dt, J = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.85 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H)

[2014] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 425.2 [M+H]^+$

[2015] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 164)



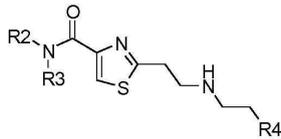
[2016]

[2017] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 및 DCM(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**113**)(274 mg, 0.75 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(109 mg, 0.75 mmol), DIPEA(0.45 ml, 2.61 mmol) 및 무수 MgSO₄(200 mg)를 상온에서 20시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(60 mg, 1.48 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(140 mg, 44%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2018] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 9.9, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.13 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)

[2019] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 425.2 [M+H]^+$

[2020] 일반 절차 7: 2-(2-[(2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 94)



[2021]

[2022]

2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**103**)(2.0 g, 3.96 mmol)를 DMF(60 ml) 중의 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(1.12 g, 5.15 mmol) 및 DIPEA(10.6 ml, 59.45 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 6일 동안 교반하였다(반응을 LCMS로 모니터링했음). 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 포화 NaHCO₃(aq)를 사용하여 중화시켰다. 수성 층을 4:1 CHCl₃/IPA(4×100 ml)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 60-100% EtOAc/헵탄 이후 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출) 이후 중성 역상 컬럼 크로마토그래피(구배 용출 0-60% MeCN/물)로 정제하여 표제 화합물(0.173 g, 10%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2023]

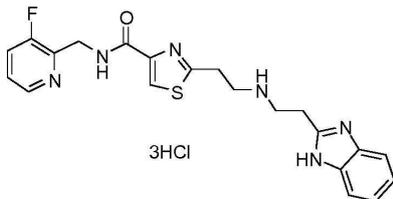
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.26 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 6H)

[2024]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 425.1 [M+H]⁺

[2025]

2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 94- HCl 염)



[2026]

[2027]

1,4-디옥산(2.38 ml, 9.82 mmol) 중의 4M HCl을 MeOH(15 ml) 중의 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 94)(1.30 g, 2.98 mmol)의 용액에 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1.16 g, 70%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2028]

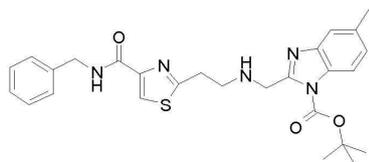
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (dt, J = 6.9, 3.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2029]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 425.1 [M+H]⁺

[2030]

tert-부틸 2-([2-(4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]아미노)메틸]-5-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(**116**)



[2031]

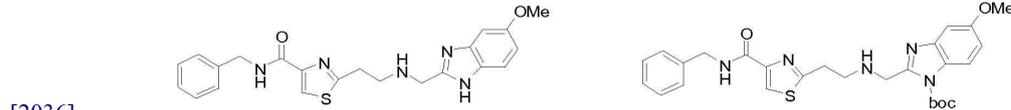
[2032]

DMF(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-벤질-1,3-티아졸-4-카복스아미드(**104**)(186 mg, 0.71 mmol)의 용액에 DIPEA(0.138 ml, 1 mmol)를 가한 다음, *tert*-부틸 2-(클로로메틸)-5-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(**F**)(200 mg, 0.71 mmol)를 가하고, 반응물을 90°C에서 가열하였다. 완료시(LCMS) 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔사를 황색 오일(85 mg, 24%)로서 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH, 95:5로 용출)로 정제하였다.

[2033] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d[ppm]= 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 24.4, 4.2 Hz, 6H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (s, 9H),

[2034] HPLCMS(방법 I): [m/z]: 506.6 [M+H]⁺

[2035] *tert*-부틸 2-([(2-[4-(벤질카바모일)-1,3-티아졸-2-일]에틸)아미노)메틸]-5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(117) 및 N-벤질-2-(2-([(5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸)아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(118)



[2037] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-벤질-1,3-티아졸-4-카복사미드(104)(0.4 g, 2 mmol), *tert*-부틸 2-(클로로메틸)-5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(F)(0.45 g, 2 mmol), DIPEA(0.4 g, 3 mmol) 및 NaI(0.23 g, 2 mmol)를 아르곤하에 90°C에서 18시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 5-7% 구배로 용출)로 정제 후 적색 고체(boc 탈보호 생성물, 350 mg, 27%)와 백색 고체(133 mg, 21%)로 예상 생성물의 혼합물을 수득하였다.

[2038] HPLCMS(방법 I): [m/z]: 522.6 [M+H]⁺ 및 422.6 [M+H]⁺

[2039] 2-(2-[(1,3-벤조옥사졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 115)

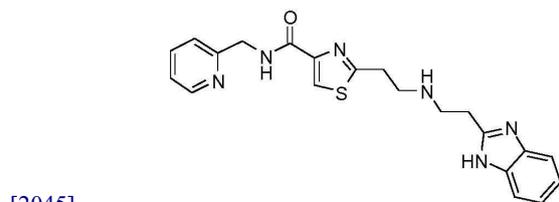


[2041] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(103)(300 mg, 0.735 mmol), 2-(클로로메틸)-1,3-벤조옥사졸(160 mg, 0.956 mmol), DIPEA(1.922 ml, 11.03 mmol) 및 DMF(15 ml)를 30°C에서 24시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(102 mg, 34%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2042] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 4.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[2043] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 412.1 [M+H]⁺

[2044] 2-(2-[(2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 58)



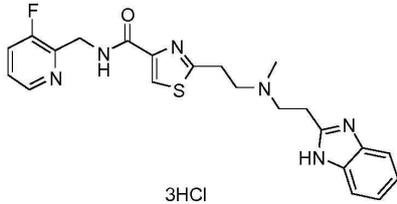
[2046] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(105)(240 mg, 0.72 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸(259 mg, 1.43 mmol) 및 DIPEA(2.17 ml, 12.53 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM 이후 MeOH/DCM 중의 0.8 M 암모니아의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(64 mg, 22%)을 갈색 고체

로서 수득하였다.

[2047] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 4H)

[2048] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 407.2 [M+H]⁺

[2049] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)에틸(메틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 112)



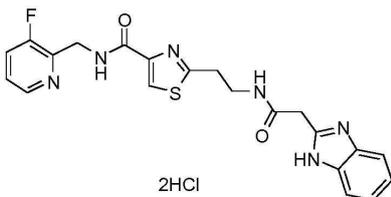
[2050]

[2051] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 94)(114 mg, 0.205 mmol), Et₃N(0.143 ml, 1.025 mmol) 및 DMF(1 ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI(0.059 ml, 0.949 mmol)를 가하고, 상온에서 140시간 동안 교반하였다. 물(10 ml)을 가하고, 용매를 진공하에 감소시켰다. 조 생성물을 basic prep-HPLC로 정제하여 유리 염기(18mg)를 수득하였다. 디옥산(0.05 ml, 0.205 mmol) 중의 MeOH(2 ml) 및 4M HCl를 가하고, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(24mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2052] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 - 8.39 (br m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 7.84 (br m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 4.84 (s, 2H, H₂O 피크에 의하여 불명확함), 3.99 - 3.84 (m, 6H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H)

[2053] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 439.1 [M+H]⁺

[2054] 2-{2-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트아미도]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(실시예 화합물 113)



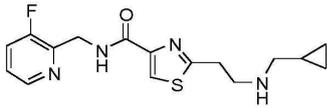
[2055]

[2056] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(20 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(103)(150 mg, 0.368 mmol), 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트산(114 mg, 0.552 mmol), DIPEA(0.384 ml, 2.206 mmol) 및 HATU(210 mg, 0.52 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 유리 염기 화합물(73 mg)을 수득하였다. MeOH(6 ml) 중의 유리 염기 및 12M HCl(2 ml)을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(97 mg, 51%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2057] ¹H NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.60 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (td, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 4.93 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[2058] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 439.1 [M+H]⁺

[2059] 2-(2-[(사이클로프로필메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(119)



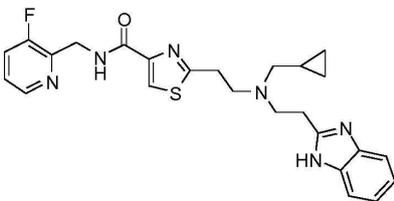
[2060]

[2061] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(7 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**103**)(56% 순도, 500 mg, 0.793 mmol), 사이클로프로판카브알데히드(67 mg, 0.951 mmol) 및 DIPEA(0.552 ml, 3.17 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(45 mg, 1.19 mmol)를 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(149 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2062] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 2H), 0.13 - 0.06 (m, 2H)

[2063] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 335.8 [M+H]⁺

[2064] 2-(2-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 148)



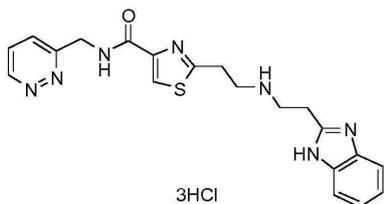
[2065]

[2066] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, 2-(2-[(사이클로프로필메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**119**)(149 mg, 0.45 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(116 mg, 0.53 mmol) 및 DIPEA(0.4 ml, 2.23 mmol)를 30°C에서 32시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH 이후 MeOH/DCM 중의 0-10% 7M 암모니아의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(5 mg, 2%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2067] ¹H-NMR (아세톤-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.30 - 3.11 (m, 6H), 2.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.10 - 0.94 (m, 1H), 0.60 - 0.43 (m, 2H), 0.26 - 0.22 (m, 2H)

[2068] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 479.2 [M+H]⁺

[2069] 2-(2-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]에틸)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 122)



[2070]

[2071] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**106**)(409 mg, 1.22 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(316.9 mg, 1.46 mmol) 및 DIPEA(3.18 ml, 0.02 mol)를 상온에서 5일 동안 반응시켜, 0-20% MeOH/DCM의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피의 정제 이후 basic prep-HPLC에 의한 추가의 정제

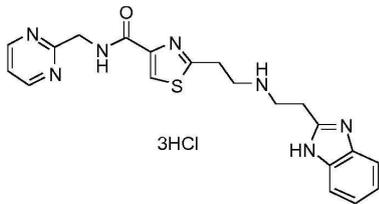
로 유리 염기 생성물을 수득하였다.

[2072] 유리 염기 생성물을 MeOH(5 ml)에 재용해시키고, 12M HCl(1 ml)로 1시간 동안 처리하여 표제 화합물(132 mg, 21%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2073] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 9.52 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 7.65 (td, J =6.2, 5.5, 2.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.90 - 3.82 (m, J = 4.2 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2074] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 408.2 [M+H]⁺

[2075] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 129)



[2076]

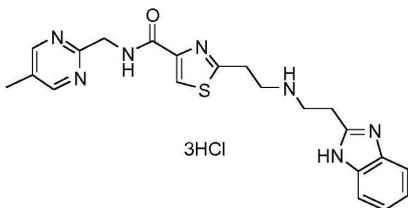
[2077] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**108**)(300 mg, 0.89 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(193.7 mg, 0.89 mmol) 및 DIPEA(3.11 ml, 17.8 mmol)를 상온에서 9일 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출)에 의한 정제 이후 추가의 basic prep-HPLC에 의한 정제로 유리 염기 생성물을 수득하였다.

[2078] 유리 염기 생성물을 MeOH(5 ml)에 재용해시키고, 12M HCl로 30분 동안 처리하여, 표제 화합물(26 mg, 6%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2079] ¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): d[ppm]= 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H), 7.53 (td, J = 6.2, 5.5, 2.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 6H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2080] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 408.1 [M+H]⁺

[2081] 일반 절차 8: 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 155)



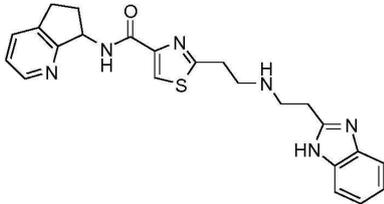
[2082]

[2083] DBU(15.37 μl, 0.1 mmol)를 MeCN(3 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**109**)(36 mg, 0.1 mmol)의 현탁액에 가하였다. N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(19 mg, 0.1 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(5 ml)로 희석하고, 10% NaHCO₃(5 ml), 물(5 ml), 염수(5 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 조 중간체를 수득하고, 이를 80°C에서 3시간 동안 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(3 mg, 0.05 mmol)과 추가로 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(5 ml)로 희석시킨 다음, 10M NaOH(aq)를 서서히 가하여 염기성으로 만들었다. 그 다음, 혼합물을 물(10 ml)로 추가로 희석하고, 4:1 클로로포름/IPA(4×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 감압하에 증발시켰다. 조 물질을 basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 67%)을 무색 필름으로서 수득하였다.

[2084] ¹H-NMR (아세톤-d₆, 500MHz): d[ppm]= 8.58 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 4.72 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)

[2085] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 422.0 [M+H]⁺

[2086] N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-2-[2-((2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 158)



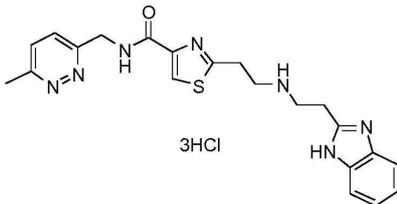
[2087]

[2088] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(8 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**110**)(660 mg, 1.83 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(344 mg, 1.79 mmol) 및 DBU(0.8 ml, 5.37 mmol)를 반응시켜, 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(10 ml) 중의 철 분말(180 mg, 3.22 mmol)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 중의 5-10% 3M 암모니아의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(176 mg, 25%)을 담황색 발포체로서 획득하였다.

[2089] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.27 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 4H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

[2090] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 433.2 [M+H]⁺

[2091] 2-(2-((2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 174)



[2092]

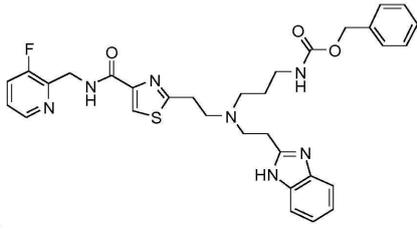
[2093] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(6-메틸피리다진-3-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**107**)(382 mg, 0.932 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(161 mg, 0.839 mmol) 및 DBU(0.300 ml, 2.01 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-3% MeOH/DCM) 이후 DCM 중의 0-2% 7M NH₃/MeOH의 구배로 아이소루트(isolate) 실리카 컬럼을 사용하여 제2 정제한 후 필요한 마이클(Michael) 중간체(163 mg, 31%)를 황색 오일로서 획득하였다.

[2094] 마이클 중간체(163 mg, 0.288 mmol)를 80°C에서 1시간 동안 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(32 mg)과 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 kp-NH 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(15 mg, 12%)을 베이지색 고체로서 획득하였다.

[2095] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 9.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 4.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)

[2096] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 422.2 [M+H]⁺

[2097] 2-(2-((2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-

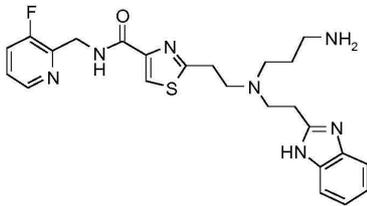


[2109]

[2110] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(1 ml) 중의 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 94 - 유리 염기)(166 mg, 0.391 mmol), 벤질 (3-옥소프로필)카바메이트(97 mg, 0.469 mmol) 및 DIPEA(0.12 ml, 0.587 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(22 mg, 0.587 mmol)를 가하여, 섬광 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(94 mg, 39%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2111] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 616.2 [M+H]⁺

[2112] 2-(2-{[3-아미노프로필][2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 163)



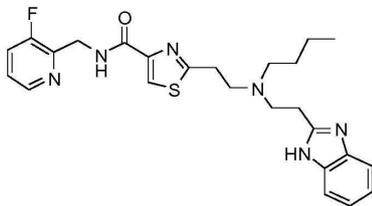
[2113]

[2114] AcOH/HBr(1:1, 1ml) 중의 벤질 N-(3-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸][2-(4-{[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-티아졸-2-일)에틸]아미노}프로필)카바메이트(실시예 화합물 179)(45 mg, 0.073 mmol)의 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시켰다. basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(16 mg, 45%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2115] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ[ppm]= 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.35 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 6.0, 3.3 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 (m, 4H), 1.67 (m, 2H)

[2116] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 482.2 [M+H]⁺

[2117] 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸](부틸)아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 157)



[2118]

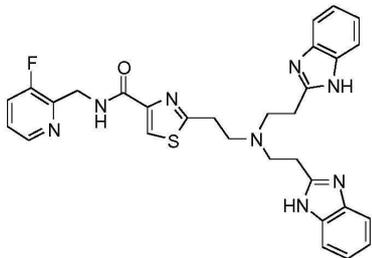
[2119] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(1 ml) 중의 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 94 - 유리 염기)(60 mg, 0.141 mmol), 부탄알(12 mg, 0.174 mmol) 및 DIPEA(98 μl, 0.56 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(8 mg, 0.21 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(50 mg, 73%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2120] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.13 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 9.9, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 3H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 4.65 (d,

J = 4.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[2121] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 481.3 [M+H]⁺

[2122] 2-(2-{비스[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 152)



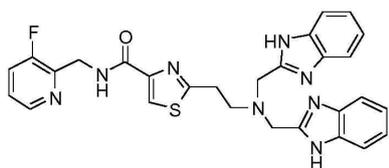
[2123]

[2124] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 94 - 유리 염기)(400 mg, 1.13 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(492 mg, 2.27 mmol) 및 DIPEA(3.03 ml, 17 mmol)를 30°C에서 3일 동안 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM 이후 0-10% MeOH 중의 7N 암모니아/DCM의 구배로 용출) 및 제2 염기성 prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(10 mg, 1.5%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[2125] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.28 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (dq, J = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.04 (m, 4H), 4.77 - 4.52 (m, 4H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[2126] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 569.3 [M+H]⁺

[2127] 2-{2-[비스(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 166)



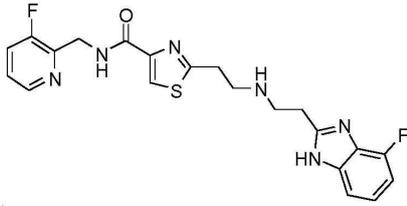
[2128]

[2129] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(1 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 40)(110 mg, 0.268 mmol), 2-(클로로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(45 mg, 0.268 mmol), DIPEA(0.467 ml, 2.68 mmol)를 45°C에서 3시간 동안, 그 다음 55°C에서 1시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM 이후 0-10% MeOH/DCM 중 0-10% 7N 암모니아로 용출)로 정제 후 표제 화합물(10 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2130] ¹H-NMR (아세톤-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 11.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.37 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H)

[2131] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 541.3 [M+H]⁺

[2132] 2-(2-{[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 243)



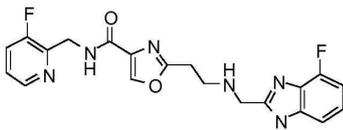
[2133]

[2134] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**103**)(662 mg, 1.87 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(394 mg, 1.87 mmol) 및 DBU(924 μ l, 6.18 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(15 ml) 중의 철 분말(286 mg, 5.12 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(203 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2135] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 4H)

[2136] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 443.2 [M+H]⁺

[2137] 2-(2-([(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시에 화합물 253)



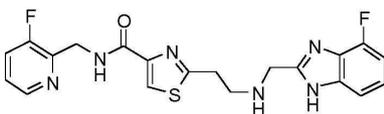
[2138]

[2139] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(2.5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(100 mg, 0.3 mmol), 2-(클로로메틸)-7-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(66 mg, 0.3 mmol) 및 DIPEA(258 μ l, 1.48 mmol)를 40°C에서 73시간 동안 교반하여, 역상 바이오데지(A = 물/0.1% NH₃; B = MeCN/0.1% NH₃; 2개의 컬럼 용적에 대하여 10% A/B, 4개의 컬럼 용적에 대하여 10% 내지 30% A/B, 10개의 컬럼 용적에 대하여 30% 내지 60% A/B 및 5개의 컬럼 용적에 대하여 60% 내지 100%의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(23 mg, 18%)을 갈색 유리질 고체로서 수득하였다.

[2140] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.49 (br s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.63 (br s, 1H)

[2141] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 413.2 [M+H]⁺

[2142] 2-(2-([(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 274)



[2143]

[2144] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(5.5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**103**)(200 mg, 0.57 mmol), 2-(클로로메틸)-7-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(125 mg, 0.57 mmol) 및 DIPEA(493 μ l, 2.83 mmol)를 40°C에서 18시간 동안 가열하고, 상온에서 2일 동안 교반한 다음, 40°C에서 4시간 동안 가열하여, 역상 크로마토그래피[(10-100% (물+0.1% 암모니아)/(MeCN+0.1% 암모니아)의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(7 mg, 3%)을 유리질 갈색 고체로서 수득하였다.

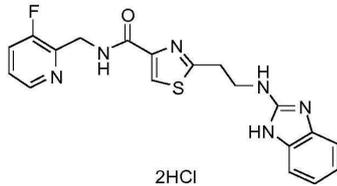
[2145] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.50 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.13 (s,

1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.71 (s, 1H)

[2146] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 429.1 [M+H]^+$

[2147] 위의 일반 도식 6:

[2148] 일반 절차 9: 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아미노]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(실시예 화합물 121)



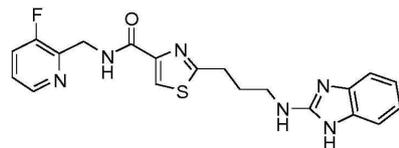
[2149]

[2150] n-부탄올(3ml) 및 MeOH(0.1ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**103**)(1.65 g, 2.62 mmol, 56% 순도), 2-클로로-1H-벤즈이미다졸(0.1 g, 0.66 mmol) 및 DIPEA(0.571 ml, 3.277 mmol)의 용액을 마이크로파 조사하에 150℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔사를 포화 NaHCO₃ 용액에 용해시키고, 물(20 ml)로 희석하고, 4:1 클로로포름/IPA(4×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제하였다. 수득한 잔사를 MeOH(4 ml)에 용해시키고, 12M HCl(1ml)로 2시간 동안 처리하였다. 진공하에 증발시켜 표제 화합물(0.131 g, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2151] 1H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br, J = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2152] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 397.1 [M+H]^+$

[2153] 2-{3-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아미노]프로필}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 135)



[2154]

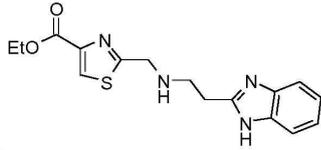
[2155] 일반 절차 9와 유사한 방식으로, 2-(3-아미노프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**115**)(173 mg, 0.472 mmol), 2-클로로-1H-벤즈이미다졸(60 mg, 0.393 mmol), DIPEA(0.21 ml, 1.18 mmol), n-BuOH(2 ml) 및 DMF(0.5 ml)를 마이크로웨이브에서 150℃에서 1시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(26 mg, 16%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2156] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.74 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)

[2157] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 411.2 [M+H]^+$

[2158] 위의 일반 도식 7:

[2159] 에틸 2-({[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(120)



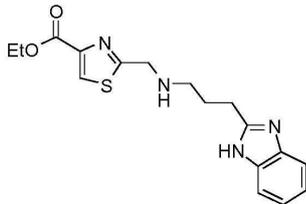
[2160]

[2161] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에탄아민 디하이드로클로라이드(379 mg, 1.62 mmol), 에틸 2-포르밀-1,3-티아졸-4-카복실레이트(300 mg, 1.62 mmol), DIPEA(1.13 ml, 6.48 mmol) 및 MgSO₄(100 mg)를 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(92 mg, 2.43 mmol)를 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-15% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(201 mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2162] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2163] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 331.0 [M+H]⁺

[2164] 에틸 2-({[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아미노}메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(121)



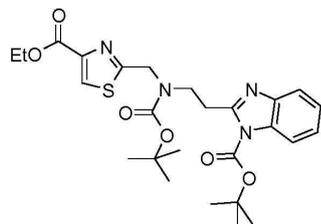
[2165]

[2166] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)프로판-1-아민(568 mg, 3.24 mmol), 에틸 2-포르밀-1,3-티아졸-4-카복실레이트(600 mg, 3.24 mmol), DIPEA(2.26 ml, 12.96 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(184 mg, 4.86 mmol)를 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(570 mg, 31%, 62% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2167] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2168] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 345.00 [M+H]⁺

[2169] tert-부틸 2-(2-({[(tert-부톡시)카보닐]([4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]메틸)}아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(122)

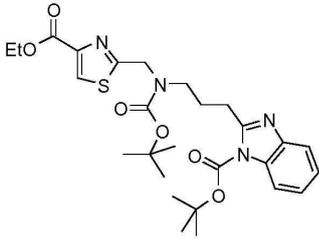


[2170]

[2171] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(10 ml) 중의 에틸 2-({[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(120)(201 mg, 0.608 mmol), Boc₂O(146 mg, 0.669 mmol) 및 TEA(0.08 ml, 0.608 mmol)를 상온에서 20시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(40-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(345 mg, 94%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2172] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 531.15 [M+H]^+$

[2173] *tert*-부틸 2-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)(([4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]메틸))아미노)프로필)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(123)

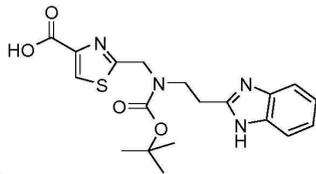


[2174]

[2175] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(40 ml) 중의 에틸 2-((3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필)아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(121)(0.570 g, 1.018 mmol, 62% 순도), Boc₂O(1.56 g, 7.124 mmol) 및 TEA(0.671 ml, 5.089 mmol)를 상온에서 72시간 동안 반응시킨 다음, 추가로 Boc₂O(0.444 g, 2.036 mmol)와 4시간 동안 반응시키고, 추가로 Boc₂O(0.444 g, 2.036 mmol)를 16시간 넘게 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.162 g, 48% 순도, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2176] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 545.15 [M+H]^+$

[2177] 2-((2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(124)

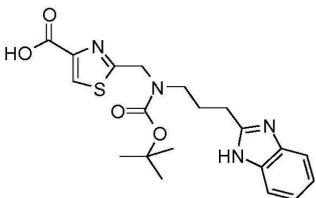


[2178]

[2179] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(25 ml/5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)(([4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]메틸))아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(122)(385 mg, 0.73 mmol) 및 LiOH(87 mg, 3.63 mmol)를 반응시켜, 표제 화합물(350 mg, 99%, 83% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2180] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 403.00 [M+H]^+$

[2181] 2-((3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필)((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(125)



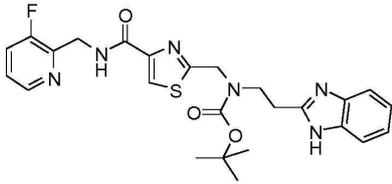
[2182]

[2183] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(3-((*tert*-부톡시)카보닐)(([4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]메틸))아미노)프로필)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(123)(1.16 g, 1.02 mmol, 48% 순도) 및 LiOH(122 mg, 5.09 mmol)를 반응시켜, 조 표제 화합물(811 mg, 52% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2184] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $d[ppm]= 8.39 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.37 (br s, 2H), 4.68 (br s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.08 (br s, 2H), 1.34 (s, 9H)$

[2185] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 417.05 [M+H]^+$

[2186] *tert*-부틸 N-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일]메틸]카바메이트(126)



[2187]

[2188]

일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(**124**)(175 mg, 0.36 mmol, 83% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(108 mg, 0.54 mmol), DIPEA(0.25 ml, 1.44 mmol) 및 HATU(206 mg, 0.54 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(81 mg, 44%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2189]

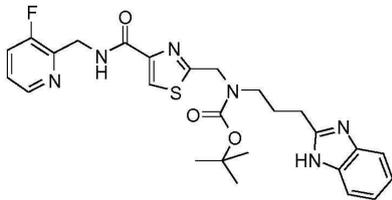
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)

[2190]

HPLCMS(방법 A): [*m/z*]: 511.10 [M+H]⁺

[2191]

tert-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)메틸]카바메이트(**127**)



[2192]

[2193]

일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(**125**)(406 mg, 0.51 mmol, 52% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(152 mg, 0.76 mmol), DIPEA(0.36 ml, 2.04 mmol) 및 HATU(291 mg, 0.76 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 70-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(215 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2194]

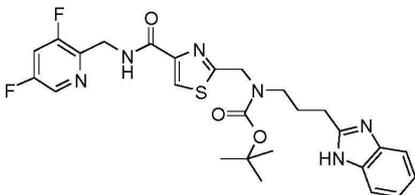
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)

[2195]

HPLCMS(방법 A): [*m/z*]: 525.15 [M+H]⁺

[2196]

tert-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)메틸]카바메이트(**128**)



[2197]

[2198]

일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필][(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(**125**)(0.146 g, 0.351 mmol), (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(0.114 g, 0.526 mmol), DIPEA(0.305 ml, 1.753 mmol) 및 HATU(0.227 g, 0.526 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(0.071 g, 37%)을 유리질 고체로서 수득하였다.

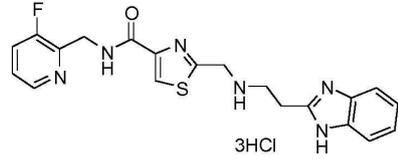
[2199]

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 4.70

(s, 2H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)

[2200] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 543.15 $[M+H]^+$

[2201] 2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 118)



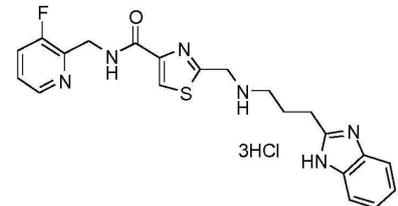
[2202]

[2203] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)메틸]카바메이트(**126**)(81 mg, 0.159 mmol) 및 12M HCl(0.53 ml)을 상온에서 4일 동안, 그 다음 40°C에서 4시간 동안 반응시켜 표제 화합물(49 mg, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2204] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $d[ppm]$ = 8.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H)

[2205] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 411.1 $[M+H]^+$

[2206] 2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아미노)메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 119)



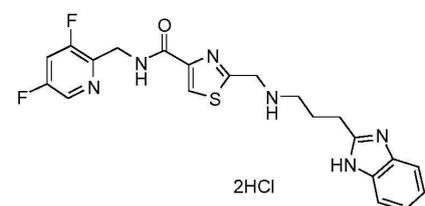
[2207]

[2208] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 12M HCl(0.635 ml)을 MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)메틸]카바메이트(**127**)(215 mg, 0.381 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 추가의 12M HCl(0.635 ml, 7.623 mmol)을 가하고, 혼합물을 추가로 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시켜 표제 화합물(139 mg, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2209] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $d[ppm]$ = 9.96 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H)

[2210] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 425.2 $[M+H]^+$

[2211] 2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아미노)메틸)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(실시예 화합물 124)



[2212]

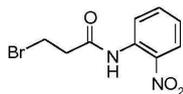
[2213] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 12M HCl(0.524 ml, 6.28 mmol)을 MeOH(3 ml) 중의 *tert*-부틸 *tert*-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[(4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)메틸]카바메이트(128)(0.071 g, 0.131 mmol)의 용액에 45°C에서 4시간 동안 가하여, 표제 화합물(0.036 g, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2214] ¹H NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.37 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 2.51 - 2.41 (m, 2H)

[2215] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 443.2 [M+H]⁺

[2216] 위의 일반 도식 8:

[2217] 일반 절차 10: 3-브로모-N-(2-니트로페닐)프로판아미드(129)



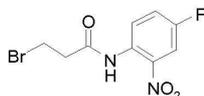
[2218]

[2219] 3-브로모프로판노일 클로라이드(1.59 ml, 15.75 mmol)를 톨루엔(50 ml) 중의 2-니트로아닐린(2.18 g, 15.75 mmol) 및 TEA(2.63 ml, 18.9 mmol)의 빙냉 용액에 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 물(10 ml)과 분쇄하여 갈색 침전물을 수득하고 이를 여과하여 회수하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.988 g, 23%)을 황색 결정성 고체로서 수득하였다.

[2220] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 10.45 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H)

[2221] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 272.95/274.90 [M+H]⁺

[2222] 3-브로모-N-(4-플루오로-2-니트로페닐)프로판아미드(130)



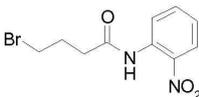
[2223]

[2224] 일반 절차 10과 유사한 방식으로, 톨루엔(35 ml) 중의 3-브로모프로판노일 클로라이드(2.29 ml, 23.06 mmol), 4-플루오로-2-니트로아닐린(3 g, 19.22 mmol) 및 TEA(3.124 ml, 23.06 mmol)를 상온에서 40시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(3.04 g, 42%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2225] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.38 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2226] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 290.75/292.75 [M+H]⁺

[2227] 4-브로모-N-(2-니트로페닐)부탄아미드(131)



[2228]

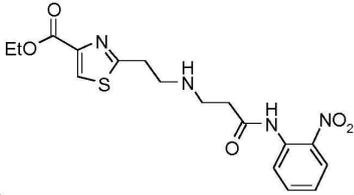
[2229] 일반 절차 10과 유사한 방식으로, 톨루엔(25 ml) 중의 4-브로모부탄노일 클로라이드(1.56 ml, 13.48 mmol), 2-니트로아닐린(1.55 g, 11.24 mmol) 및 TEA(1.566 ml, 11.2 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(2.35 g, 41%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2230] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.33 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.6 Hz,

2H, DMSO에 의하여 불명확함), 2.13 - 2.06 (m, 2H)

[2231] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 288.75 [M+H]^+$

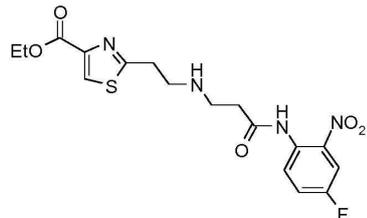
[2232] 일반 절차 11: 에틸 2-[2-((2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(132)

[2233] 

[2234] DMF(10 ml) 중의 3-브로모-N-(2-니트로페닐)프로판아미드(129)(1.04 g, 3.8 mmol)의 용액에 DMF(30 ml) 중의 에틸 2-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(1 g, 3.8 mmol, 90% 순도) 및 Na_2CO_3 (0.48 g, 4.56 mmol)의 혼합물을 20분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 물(10 ml)을 가하고, 혼합물을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(10 ml)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에 증발시켜 조 표제 화합물(1.5 g, 70%, 70% 순도)을 수득하고 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[2235] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 393.1 [M+H]^+$

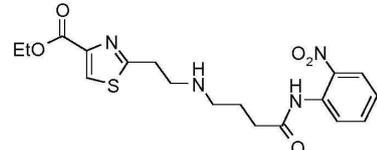
[2236] 에틸 2-[2-((4-플루오로-2-니트로페닐)카바모일)에틸]아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(133)

[2237] 

[2238] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DMF(10ml) 중의 3-브로모-N-(4-플루오로-2-니트로페닐)프로판아미드(130)(1g, 2.68mmol), 에틸 2-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(0.634g, 2.68mmol) 및 Na_2CO_3 (0.426g, 4.02mmol)을 상온에서 24시간 동안 반응시켜, 조 표제 화합물(2.26g, 80%, 39% 순도)을 수득하고 정제하지 않고 사용하였다.

[2239] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 411 [M+H]^+$

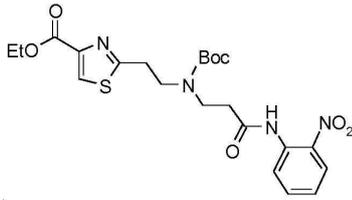
[2240] 에틸 2-[2-((3-((2-니트로페닐)카바모일)프로필)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(134)

[2241] 

[2242] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, 4-브로모-N-(2-니트로페닐)부탄아미드(131)(2.35 g, 4.65 mmol), 에틸 2-(2-아미노에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(1.10 g, 4.66 mmol), Na_2CO_3 (0.74 g, 6.98 mmol) 및 DMF(25 ml)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 조 표제 화합물(3.0 g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2243] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 407 [M+H]^+$

[2244] 에틸 2-(2-((tert-부톡시)카보닐)((2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(135)

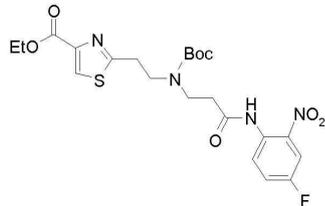


[2245]

[2246] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(50 ml) 중의 에틸 2-[2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸]아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**132**)(1.3 g, 1.99 mmol, 60% 순도), Boc₂O(477 mg, 2.19 mmol) 및 TEA(413 μl, 2.9 mmol)를 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 Boc₂O(477 mg, 2.19 mmol) 및 TEA(413 μl, 2.98 mmol)를 가하고, 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc(10 ml)에 용해시키고, 물(3×5 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(10-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(132 mg, 12%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2247] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 493.15 [M+H]⁺

[2248] 에틸 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)((2-(4-플루오로-2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**136**)



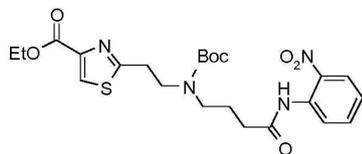
[2249]

[2250] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(60 ml) 중의 2-[2-((2-(4-플루오로-2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**133**)(2.26 g, 2.145 mmol), Boc₂O(1.87 g, 8.58 mmol) 및 TEA(0.848 ml, 6.43 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(10-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.43 g, 38%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2251] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.30 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (m 2H), 1.35 - 1.27 (m, 12H)

[2252] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 511.1 [M+H]⁺

[2253] 에틸 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)((3-((2-니트로페닐)카바모일)프로필)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**137**)



[2254]

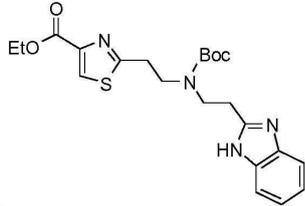
[2255] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(50 ml) 중의 에틸 2-[2-((3-((2-니트로페닐)카바모일)프로필)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**134**)(3.0 g, 5.32 mmol, 72% 순도), Boc₂O(2.44 g, 11.17 mmol) 및 TEA(2.10 ml, 15.96 mmol)를 상온에서 24시간 동안 교반하고, 추가의 Boc₂O(2.32 g, 10.64 mmol) 및 TEA(0.7 ml, 5.32 mmol)를 가하고, 반응물을 상온에서 96시간 동안 교반하여, 역상 컬럼 크로마토그래피(0-100% MeCN/물의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.287 g, 10%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2256] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (t,

J = 6.9 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (br m, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2257] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 507.1 [M+H]⁺

[2258] 에틸 2-(2-{{2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸}}[(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (138)

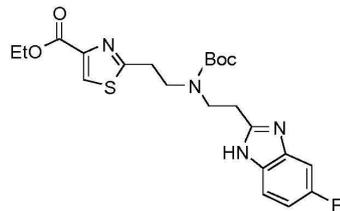


[2259]

[2260] AcOH 중의 에틸 2-(2-{{(tert-부톡시)카보닐}}(2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(135)(175 mg, 0.36 mmol) 및 철 분말(238 mg, 4.26 mmol)의 현탁액을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, DCM(10 ml)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 중화시켰다. 수성 상을 DCM(3×10 ml)으로 추출하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(121 mg, 76%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2261] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 445.15 [M+H]⁺

[2262] 에틸 2-(2-{{(tert-부톡시)카보닐}}[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(139)



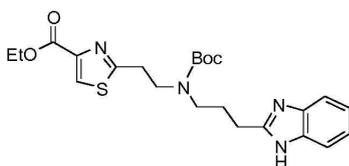
[2263]

[2264] AcOH(40 ml) 중의 에틸 2-(2-{{(tert-부톡시)카보닐}}(2-((4-플루오로-2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(136)(0.43 g, 0.825 mmol) 및 철 분말(0.533 g, 9.905 mmol)의 현탁액을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 포화 Na₂CO₃를 서서히 가하여 중화시켰다. 혼합물을 DCM(4×40 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(0.445 g, 정량적)을 희백색 유리질 고체로서 수득하였다.

[2265] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.34 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 12H)

[2266] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 463.1 [M+H]⁺

[2267] 에틸 2-(2-{{3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필}}[(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (140)



[2268]

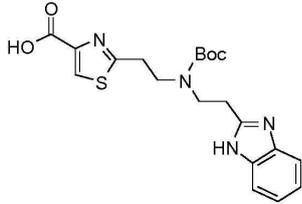
[2269] 철 분말(0.368 g, 6.595 mmol)을 AcOH(10 ml) 중의 에틸 2-(2-{{(tert-부톡시)카보닐}}(3-((2-니트로페닐)카바모일)프로필)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(137)(0.287 g, 0.55 mmol, 97% 순도)에 가하였다. 반응

물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시켰다. 물(50ml)을 가한 다음 pH ~9까지 Na₂CO₃을 가하였다. 수성 층을 DCM(4×50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물(0.291 g, 정량적)을 얻은 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2270] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2271] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 459.1 [M+H]⁺

[2272] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸][(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(141)

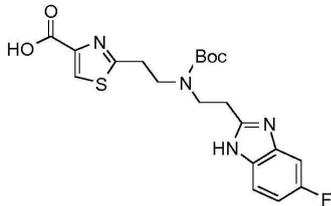


[2273]

[2274] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(5 ml/1 ml) 중의 에틸 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸][(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(138)(156 mg, 0.35 mmol) 및 LiOH(33 mg, 1.35 mmol)를 반응시켜, AcOH로 산성화시키고, 3:1 THF/EtOAc(3×10 ml)로 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시킨 후 표제 화합물(100 mg, 68%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2275] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 417.1 [M+H]⁺

[2276] 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐][2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(142)

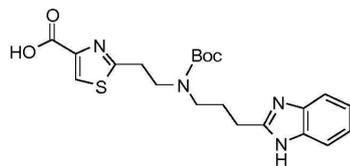


[2277]

[2278] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물 (45 ml/15 ml) 중의 에틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐][2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(139)(380 mg, 0.83 mmol) 및 LiOH(59 mg, 2.48 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(319 mg, 82%, 92% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2279] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 435.05 [M+H]⁺

[2280] 2-(2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필][(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(143)



[2281]

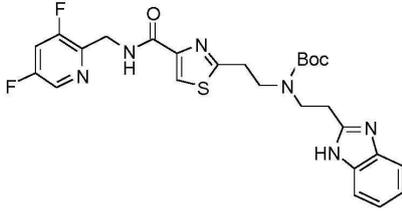
[2282] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(25 ml/10 ml) 중의 에틸 2-(2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필][(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(140)(291 mg, 0.550 mmol, 87% 순도) 및 LiOH(39 mg, 1.649 mmol)를 상온에서 24시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(219 mg, 72%)을 유리질 고체로서 수득하였다.

[2283] ¹H-NMR (아세톤-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 7.87 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.57 -

1.49 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)

[2284] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 431.1 [M+H]⁺

[2285] *tert*-부틸 N-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[2-(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(144)



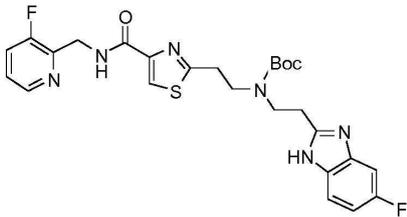
[2286]

[2287] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸][(tert-부톡시)카보닐]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(141)(100 mg, 0.24 mmol), (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(78 mg, 0.36 mmol), DIPEA(0.21 ml, 1.2 mmol) 및 HATU(137 mg, 0.36 mmol)를 반응시켜 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(77 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2288] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ[ppm]= 8.30 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)

[2289] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 543.15 [M+H]⁺

[2290] *tert*-부틸 N-[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(145)



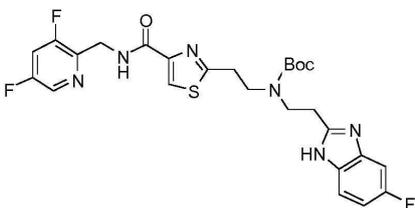
[2291]

[2292] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(4 ml) 중의 2-(2-[[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(142)(160 mg, 0.34 mmol, 92% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(101 mg, 0.51 mmol), DIPEA(0.18 ml, 1.01 mmol) 및 HATU(192 mg, 0.51 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(112 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2293] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.33 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 9H)

[2294] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 543.1 [M+H]⁺

[2295] *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]-N-[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바메이트(146)



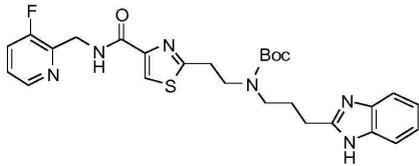
[2296]

[2297] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(**142**)(12 mg, 0.28 mmol), (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(90 mg, 0.41 mmol), DIPEA(0.24 ml, 1.38 mmol) 및 HATU(158 mg, 0.41 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(72 mg, 47%)을 무색 유리질 고체로서 수득하였다.

[2298] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.33 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (br s, 2H), 1.24 (m, 9H)

[2299] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 561.15 [M+H]⁺

[2300] *tert*-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**147**)



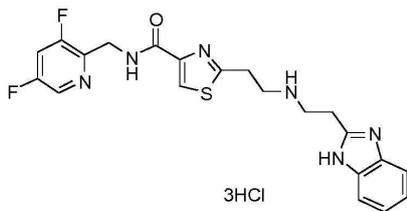
[2301]

[2302] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 2-(2-([3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(**143**)(219 mg, 0.39 mmol, 78% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(118 mg, 0.59 mmol), DIPEA(0.346 ml, 1.98 mmol) 및 HATU(226 mg, 0.59 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후, 표제 화합물(111 mg, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2303] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)

[2304] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 539.15 [M+H]⁺

[2305] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 116)



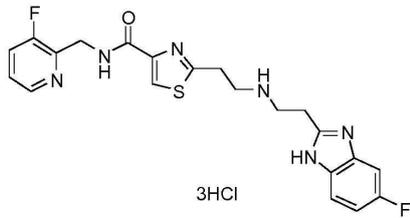
[2306]

[2307] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(3 ml) 중의 12M HCl(0.378 ml, 4.541 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[2-(4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**144**)(77 mg, 0.142 mmol)를 상온에서 5시간 동안 그리고 40°C에서 20시간 동안 반응시켜 표제 화합물(60 mg, 73%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2308] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

[2309] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 443.1 [M+H]⁺

[2310] 2-(2-([2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 120)



[2311]

[2312]

일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(4 ml) 중의 12M HCl(0.344 ml, 4.128 mmol) 및 N-[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**145**)(112 mg, 0.206 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, 12M HCl(0.344 ml, 4.128 mmol)를 상온에서 추가로 20시간 동안 그리고 40℃에서 3시간 동안 가하여, 표제 화합물(80 mg, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2313]

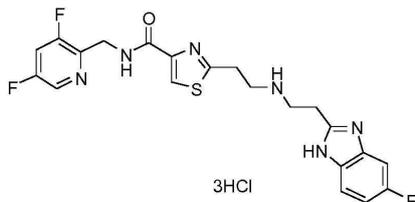
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

[2314]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 443.2 [M+H]⁺

[2315]

N-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(2-{[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 123)



[2316]

[2317]

일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(3 ml) 중의 12M HCl(0.257ml, 3.08 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]-N-[2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바메이트(**146**)(72 mg, 0.128 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, 12M HCl(0.257 ml, 3.08 mmol)을 가하고, 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 교반하여, 표제 화합물(28 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2318]

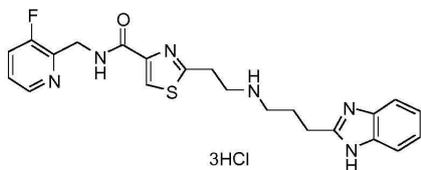
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[2319]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 461.2 [M+H]⁺

[2320]

2-(2-{[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 125)



[2321]

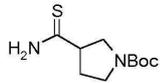
[2322]

일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(3 ml) 중의 12M HCl(0.405 ml, 4.864 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**147**)(131 mg, 0.243 mmol)를 40℃에서 16시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(48 mg, 35%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2323] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 2H)

[2324] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 439.2 [M+H]⁺

[2325] 일반 절차 11: *tert*-부틸 3-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트(148)



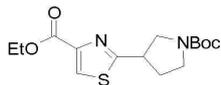
[2326]

[2327] 로손(Lawesson) 시약(0.42 g, 1.03 mmol)을 DCM(5 ml) 중의 *tert*-부틸 3-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트(0.4 g, 1.87 mmol)에 한번에 가하고, 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카로 직접 가중시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.36 g, 79%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2328] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.59 (dd, 11 and 8.1 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)

[2329] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 252.95 [M+Na]⁺

[2330] 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(149)



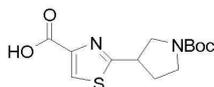
[2331]

[2332] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(50 ml) 중의 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(2.5 ml, 19.75 mmol), *tert*-부틸 3-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트(148)(3.96 g, 17.19 mmol) 및 CaCO₃(0.87 g, 8.73 mmol)을 상온에서 21시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-70% EtOAc/헵탄의 구배로 용출) 후 표제 화합물(2.84 g, 51.9%)을 황색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[2333] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.08 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2334] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 349.05 [M+Na]⁺

[2335] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(150)



[2336]

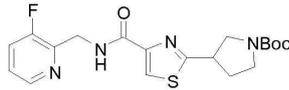
[2337] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(30ml)/물(30 ml) 중의 LiOH(1.04 g, 43.5 mmol) 및 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(149)(2.84 g, 8.7 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(2.48 g, 93.6%)를 황색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2338] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 12.94 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). CH 시그널은 H₂O 피크에 의하여 불명확하였다.

[2339] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 321.05 [M+Na]⁺ 및 297.1 [M+H]⁺

[2340] *tert*-부틸 3-(4-[[3-(플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일]-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(151)

[2341]



[2342]

일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(14 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(150)(1g, 3.35 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(1 g, 5.03 mmol), DIPEA(1.93 ml, 11.06 mmol), HATU(1.9 g, 5.03 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 재-정제 후 표제 화합물(1.27 g, 86%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2343]

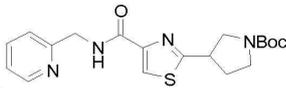
¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.2, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 2.43 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). CH 시그널은 H₂O 피크에 의하여 불명확하였다.

[2344]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 407.1 [M+H]⁺

[2345] *tert*-부틸 3-(4-[[피리딘-2-일메틸]카바모일]-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(152)

[2346]



[2347]

일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(14 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(150)(1 g, 3.35 mmol), 피리딘-2-일메탄아민(0.52 ml, 5.03 mmol), DIPEA(1.17 ml, 6.7 mmol) 및 HATU(1.9 g, 5.03 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.54 g, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2348]

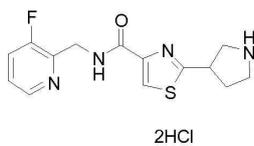
¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.42 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H)

[2349]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 389.15 [M+H]⁺

[2350] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(153)

[2351]



[2352]

일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(25 ml) 중의 12M HCl(6 ml) 및 *tert*-부틸 3-(4-[[3-(플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일]-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(151)(1.27 g, 2.87 mmol)를 40°C에서 4 시간 동안 반응시켜 표제 화합물(1.11 g, 96.7%)을 크림색 발포체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

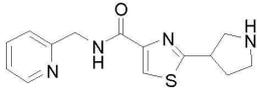
[2353]

¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.58 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 2H), 7.87 (dt, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.43 (m, 3H), 2.67 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H)

[2354]

HPLCMS(방법 A): [m/z]: 307.05 [M+H]⁺

[2355] N-(피리딘-2-일메틸)-2-(피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(154)



2HCl

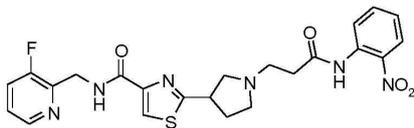
[2356]

[2357] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(30 ml) 중의 12M HCl(7 ml) 및 *tert*-부틸 3-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}피롤리딘-1-카복실레이트(152)(1.54 g, 3.35 mmol)를 40°C에서 4시간 동안 반응시켜 표제 화합물(1.42 g, 99%)을 담갈색 발포체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2358] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.65 - 8.54 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.17 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.41 (m, 3H), 2.56 (dq, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 1H)

[2359] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 289.05 [M-H]⁺

[2360] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(1-{2-[(2-니트로페닐)카바모일]에틸}피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(155)



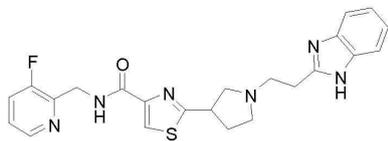
[2361]

[2362] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(20 ml) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(153)(1.11 g, 2.78 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.59 g, 3.06 mmol), DBU(1.41 ml, 9.45 mmol)를 상온에서 19시간 동안 반응시켜, 후처리 후 표제 화합물(1.53 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2363] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.69 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.5, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (td, J = 6.7, 1.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H)

[2364] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 499.1 [M+H]⁺

[2365] *tert*-부틸 3-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일}피롤리딘-1-카복실레이트(실시예 화합물 214)



[2366]

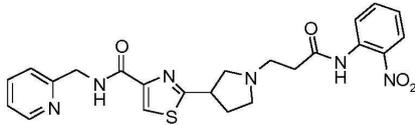
[2367] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(1-{2-[(2-니트로페닐)카바모일]에틸}피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(155)(1.53 g, 2.78 mmol), AcOH(15 ml) 및 철 분말(0.62 g, 11.11 mmol)을 80°C에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-25% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(94 mg, 8%)을 담갈색 고체로서 수득하고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-3% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 재-정제하여 잔사(207 mg)를 수득하였다.

[2368] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (app t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (br s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.75 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.18 -

2.04 (m, 1H)

[2369] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 451.1 $[M+H]^+$

[2370] 2-(1-(2-[(2-니트로페닐)카바모일]에틸)피롤리딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(156)



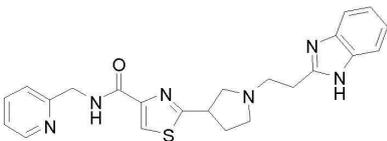
[2371]

[2372] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(25 ml) 중의 DBU(1.52 ml, 10.19 mmol), N-(피리딘-2-일메틸)-2-(피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(154)(84.6%, 1.28 g, 3.0 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.63 g, 3.3 mmol)를 상온에서 19시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-12% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.43 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2373] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $d[\text{ppm}] = 10.67$ (s, 1H), 8.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 8.5, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.57 (td, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)

[2374] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 481.35 $[M+H]^+$

[2375] 2-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]피롤리딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 215)



[2376]

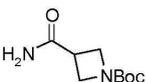
[2377] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, AcOH(15 ml) 중의 2-(1-(2-[(2-니트로페닐)카바모일]에틸)피롤리딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(156)(1.43 g, 2.77 mmol) 및 철 분말(0.62 g, 11.07 mmol)을 80 °C에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(x3)(0-40% MeOH/DCM의 구배 이후 0-3% MeOH/DCM의 구배 이후 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(116 mg, 10%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2378] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz) $d[\text{ppm}] = 8.48$ (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (app t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.73 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H)

[2379] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 433.1 $[M+H]^+$

[2380] 위의 일반 도식 9:

[2381] 일반 절차 12: *tert*-부틸 3-카바모일아제티딘-1-카복실레이트(157)



[2382]

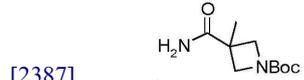
[2383] 1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-카복실산(4.96 g, 24.65 mmol) 및 TEA(5.84 ml, 42.0 mmol)를 THF(60 ml)에 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 이소부틸 클로로포르메이트(4.8 ml, 37.0 mmol)를 서서히 가하고, 반응 혼합물을 <-10 °C에서 15분 동안 교반하였다. 28% 수성 암모니아(7.46 ml, 394 mmol)를 가하고, 혼합물을 상온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)로 켄칭시키고, DCM(3×100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 20-100% EtOAc/헵탄 이후 1-4% MeOH/EtOAc의 구배 용출을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.99 g, 81%)을 백색 고체로

서 수득하였다.

[2384] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.47 (s, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 4H), 3.34 - 3.15 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

[2385] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 222.95 [M+Na]⁺

[2386] **tert-부틸 3-카바모일-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(158)**

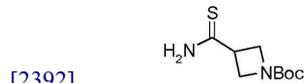


[2388] 일반 절차 12와 유사한 방식으로, THF(10 ml) 중의 1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-메틸아제티딘-3-카복실산(110mg, 0.51mmol), TEA(90 mg, 0.87 mmol), 이소부틸 클로로포르메이트(0.1 ml, 0.77 mmol) 및 NH₃(28% 수용액, 0.15 ml, 10 mmol)을 반응시켜, 표제 화합물(102 mg, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2389] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 5.63 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

[2390] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 237 [M+Na]⁺

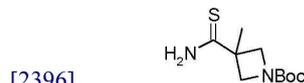
[2391] **tert-부틸 3-카바모티오일아제티딘-1-카복실레이트(159)**



[2393] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DCM(60 ml) 중의 로손 시약(4.43 g, 11.0 mmol), *tert*-부틸 3-카바모일아제티딘-1-카복실레이트(**157**)(3.99 g, 19.9 mmol)를 상온에서 30분 동안 반응시켜, 10-80% EtOAc/헵탄의 구배 용출을 사용하는 실리카 플리그를 통하여 플리칭 후 표제 화합물(4.47 g)을 담황색 잔사로서 수득하였다.

[2394] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 238.9 [M+Na]⁺

[2395] **tert-부틸 3-카바모티오일-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(160)**

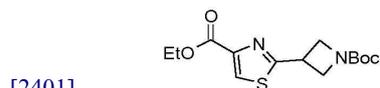


[2397] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 *tert*-부틸 3-카바모일-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(**158**)(1.0 g, 4.67 mmol) 및 로손 시약(1.04 g, 3.0 mmol)을 반응시켜 표제 화합물(1.07 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2398] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.47 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

[2399] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 253.05 [M+Na]⁺

[2400] **에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(161)**

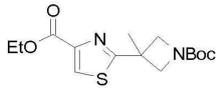


[2402] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(40 ml) 중의 *tert*-부틸 3-카바모티오일아제티딘-1-카복실레이트(**159**)(4.47 g, 20.67 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(2.85 ml, 22.73 mmol) 및 탄산칼슘(1.12 g, 11.0 mmol)을 반응시켜, 10-50% EtOAc/헵탄으로부터의 구배 용출을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(3.54 g, 54%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2403] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.49 (s, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 5H), 4.00 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2404] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 335 [M+Na]^+$

[2405] 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-메틸아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(162)



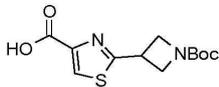
[2406]

[2407] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-카바모티오일-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트 (160)(0.82 g, 3.56 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(0.49 ml, 4.0 mmol) 및 탄산칼슘(0.2 g, 2.0 mmol)을 반응시켜 표제 화합물(1.0 g)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2408] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm]= 8.14 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[2409] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 349.15 [M+Na]^+$

[2410] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(163)



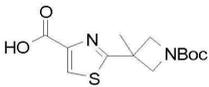
[2411]

[2412] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(40 ml) 및 물(40 ml) 중의 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(161)(2.52 g, 7.91 mmol) 및 LiOH(0.57 g, 23.72 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(2.23 g, 87% 순도, 86%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[2413] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ [ppm]= 13.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

[2414] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 306.85 [M+Na]^+$

[2415] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-메틸아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(164)



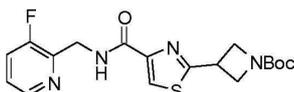
[2416]

[2417] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(30 ml) 및 물(15 ml) 중의 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-메틸아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(162)(1.0 g, 3.06 mmol) 및 LiOH(0.22 g, 10.0 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(853 mg, 93%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

[2418] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 250 MHz): δ [ppm]= 8.44 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

[2419] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 321.05 [M+Na]^+$

[2420] *tert*-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(165)



[2421]

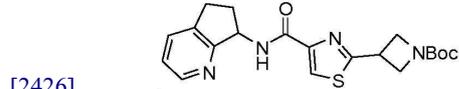
[2422] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(40 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(163)(87%, 2.23 g, 6.69 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(1.6 g, 8.03 mmol), DIPEA(4.66 ml, 26.77 mmol) 및 HATU(3.05 g, 8.03 mmol)를 반응시켜, 용출 구배 20-100% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(2.51 g, 82% 순도, 79%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2423] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 250 MHz): δ [ppm]= 8.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.38 (dt, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 3H),

4.16 - 4.05 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

[2424] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 393 [M+H]^+$

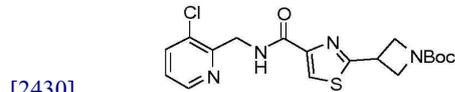
[2425] **tert-부틸 3-[4-((5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일)-1,3-티아졸-2-일]아제티딘-1-카복실레이트 (166)**



[2427] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(**163**)(300 mg, 1.06 mmol), 5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-아민 디하이드로클로라이드(284 mg, 1.37 mmol), DIPEA(0.61 ml, 3.5 mmol) 및 HATU(0.52 g, 1.4 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(1.32 g, 30% 순도, 94%)을 수득하고 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2428] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 401.1 [M+H]^+$

[2429] **tert-부틸 3-(4-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(167)**

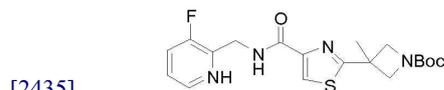


[2431] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(**163**)(364 mg, 1.28 mmol), (3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(359 mg, 1.66 mmol), DIPEA(0.74 ml, 4.2 mmol) 및 HATU(0.63 g, 1.7 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(493 mg, 94%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2432] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): $d[\text{ppm}] = 8.79$ (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.18 (m, 3H), 4.09 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

[2433] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 409.05 [M+H]^+$

[2434] **tert-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트 (168)**

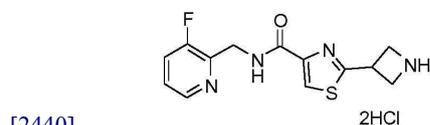


[2436] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-메틸아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실산(**164**)(546 mg, 1.83 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(400 mg, 2.01 mmol), DIPEA(1.05 ml, 6.0 mmol) 및 HATU(830 mg, 2.0 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(824 mg)을 담황색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2437] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $d[\text{ppm}] = 8.38 - 8.33$ (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 2H), 4.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

[2438] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 407.2 [M+H]^+$

[2439] **2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(169)**

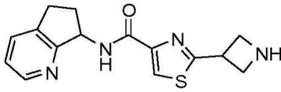


[2441] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(25 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(**165**)(82%, 2.51 g, 5.26 mmol) 및 12M HCl(8.8 ml)를 반응시켜 표제 화합물(2.26 g, 85% 순도, 정량적)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[2442] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 5H)

[2443] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 292.95 [M+H]⁺

[2444] 2-(아제티딘-3-일)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1,3-티아졸-4-카복사미드(**170**)

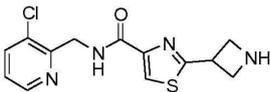


[2445]

[2446] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 3-[4-({5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(**166**)(1.32 g, 30% 순도, 1.06 mmol) 및 12M HCl(1 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제한 후 표제 화합물(322 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2447] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 300.95 [M+H]⁺

[2448] 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**171**)



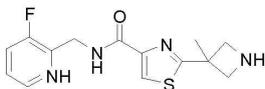
[2449]

[2450] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(30 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(**167**)(423 mg, 1.03 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출하여 정제한 후 표제 화합물(330 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2451] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H)

[2452] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 308.95 [M+H]⁺

[2453] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-메틸아제티딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드(**172**)



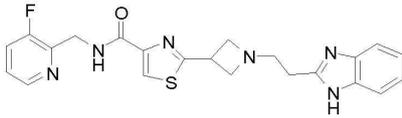
[2454]

[2455] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(**168**)(824 mg, 2.03 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제 후 표제 화합물(476 mg, 74%)을 수득하였다.

[2456] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H)

[2457] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 307.20 [M+H]⁺

[2458] 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 193)



[2459]

[2460]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**169**)(85%, 2.26 g, 5.26 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(1.21 g, 6.31 mmol) 및 DBU(2.35 ml, 15.77 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 철 분말(0.51 g, 9.0 mmol) 및 AcOH(5 ml)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(122 mg, 7%)을 크림색 고체로서 획득하였다.

[2461]

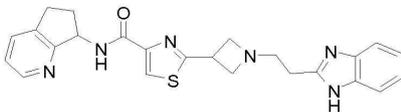
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.33 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.79 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 2H)

[2462]

HPLCMS(방법 G): [m/z]: 437 [M+H]⁺

[2463]

2-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 194)



[2464]

[2465]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1,3-티아졸-4-카복사미드(**170**)(322 mg, 1.07 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(227 mg, 1.18 mmol) 및 DBU(0.21 ml, 1.4 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(0.15 g, 2.6 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(139 mg, 48%)을 백색 고체로서 획득하였다.

[2466]

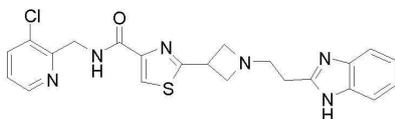
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.58 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.05 (tt, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.11 (ddd, J = 16.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.11 (m, 1H)

[2467]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 445.3 [M+H]⁺

[2468]

2-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 195)



[2469]

[2470]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**171**)(330 mg, 1.07 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(226 mg, 1.18 mmol) 및 DBU(0.21 ml, 1.4 mmol)를 반응시켜 필요한 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(150 mg, 2.6 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-12% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(80 mg, 27%)을 백색 고체로서 획득하였다.

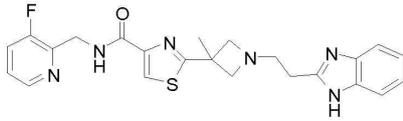
[2471]

¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.32 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.85 - 4.82 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 2H)

[2472]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 453.2 [M+H]⁺

[2473] 2-([1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-3-메틸아제티딘-3-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 212)



[2474]

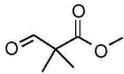
[2475] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(3-메틸아제티딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드(172)(476 mg, 1.55 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(328 mg, 1.71 mmol) 및 DBU(0.26 ml, 2 mmol)를 반응시켜 필요한 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(350 mg, 10.0 mmol)과 추가로 반응시켰다. basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(162 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2476] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (ddd, J = 9.7, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.80 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H)

[2477] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 451.1 [M+H]⁺

[2478] 위의 일반 도식 10:

[2479] 메틸 2,2-디메틸-3-옥소프로파노에이트(173)

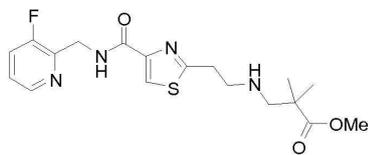


[2480]

[2481] DCM(45 ml) 및 DMSO(8 ml, 113.5 mmol) 중의 메틸 3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노에이트(1.45 ml, 11.35 mmol) 및 TEA(4.75 ml, 34.05 mmol)의 빙냉(0°C) 용액에 피리딘 삼산화황 착물(5.42 g, 34.05 mmol)를 가하였다. 수득한 혼합물을 상온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(30 ml)로 웅칭시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(40 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 2M HCl(2×20ml) 및 염수(15 ml)로 순차적으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.35 g, 99%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2482] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 9.66 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)

[2483] 메틸 3-([2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]아미노)-2,2-디메틸프로파노에이트(174)



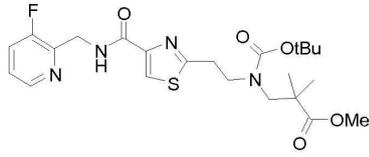
[2484]

[2485] DIPEA(1.8 ml, 10.32 mmol)를 MeOH(20 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(103)(0.97 g, 2.58 mmol) 및 메틸 2,2-디메틸-3-옥소프로파노에이트(173)(0.52 g, 3.36 mmol)에 가하였다. 반응물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, NaBH₄(146 mg, 3.87 mmol)를 조금씩 가하였다. 반응물을 상온으로 가온시키고, 3.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물(10 ml)을 가하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 오렌지색 오일(1.1g)을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.95 g, 79%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2486] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.43 - 8.38 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)

[2487] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 395.05 [M+H]^+$

[2488] 3- $\{[(tert\text{-부톡시})카보닐][2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]아미노}\}-2,2\text{-디메틸프로판오에이트(175)}$



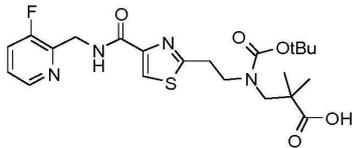
[2489]

[2490] TEA(0.5 ml, 3.62 mmol)를 DCM(10 ml) 중의 메틸 3- $\{[2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]아미노}\}-2,2\text{-디메틸프로판오에이트(174)}$ (0.95 g, 2.41 mmol)에 가하였다. 반응물을 상온에서 5분 동안 교반하고, DCM(10 ml) 중의 디-*tert*-부틸 디카보네이트(0.63 g, 2.9 mmol)를 적가하고, 반응물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.94 g, 90%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2491] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $d[\text{ppm}] = 8.42$ (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H, 용매 피크에 의하여 불명확함), 4.85 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (br m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 2H), 1.45 (s, 9 H), 1.19 (s, 6H)

[2492] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 495.15 [M+H]^+$

[2493] 3- $\{[(tert\text{-부톡시})카보닐][2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]아미노}\}-2,2\text{-디메틸프로판산(176)}$



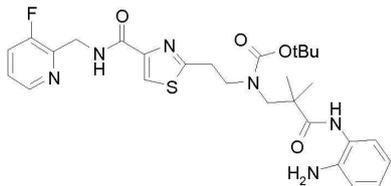
[2494]

[2495] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF(6 ml)/물(1.5 ml) 중의 LiOH(0.27 g, 11.1 mmol) 및 3- $\{[(tert\text{-부톡시})카보닐][2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]아미노}\}-2,2\text{-디메틸프로판오에이트(175)}$ (0.94 g, 1.85 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(0.91 g, 96%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[2496] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): $d[\text{ppm}] = 12.41$ (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (ddd, $J = 10.0, 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 5.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.07 (s, 6H)

[2497] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 481.15 [M+H]^+$

[2498] *tert*-부틸 N- $\{2-[(2\text{-아미노페닐})카바모일]\}-2,2\text{-디메틸에틸}\}-\text{N}-[2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]카바메이트(177)}$



[2499]

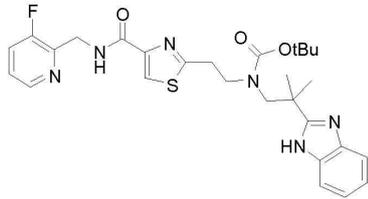
[2500] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 3- $\{[(tert\text{-부톡시})카보닐][2-(4-\{[(3\text{-플루오로피리딘-2-일})메틸]카바모일}\}-1,3\text{-티아졸-2-일})에틸]아미노}\}-2,2\text{-디메틸프로판산(176)}$ (0.5 g, 0.98 mmol), 벤젠-1,2-디아민(0.14 g, 1.3 mmol), TEA(0.18 ml, 1.3 mmol) 및 HATU(0.49 g, 1.3 mmol)를 반응시켜, 0-100% EtOAc/헥산의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(0.51 g, 83%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2501] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 250 MHz): $d[\text{ppm}] = 8.84$ (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),

7.70 (ddd, J = 10.1, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 1H), 6.57 - 6.45 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)

[2502] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 571.2 [M+H]^+$

[2503] *tert*-부틸 N-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-2-메틸프로필]-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(178)



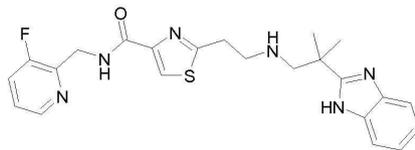
[2504]

[2505] 빙초산(4 ml) 중의 *tert*-부틸 N-{2-[(2-아미노페닐)카바모일]-2,2-디메틸에틸}-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(177)(260 mg, 0.415 mmol)를 80°C로 35분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공하에 농축하고, 잔사를 EtOAc(10 ml)와 포화 K₂CO₃(10 ml) 사이에서 분할하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH 컬럼, 0-100% DCM/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(172 mg, 71%)을 담갈색 오일로서 수득하였다.

[2506] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.43 (br s, 1H), 8.42 (dt, J = 4.6 and 1.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (br m, 2H), 3.59 - 3.39 (br m, 2H), 3.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.45 (s, 6H)

[2507] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 553.2 [M+H]^+$

[2508] 2-(2-[(2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-2-메틸프로필)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 199)



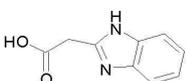
[2509]

[2510] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, TFA(2 ml)를 DCM(2 ml) 중의 *tert*-부틸 N-{2-[(2-아미노페닐)카바모일]-2,2-디메틸에틸}-N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(178)(172 mg, 0.25 mmol)에 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반하여, DCM(2 CV), DCM/MeOH(1:1, 1 CV), MeOH(2 CV) 그 다음 MeOH 중의 7M NH₃(2 CV)로 용출된, 아이소루트 SCX-2 카트리지로 정제 후 표제 화합물(79 mg, 70%)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

[2511] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.01 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.7 and 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 4H), 1.39 (s, 6H)

[2512] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 453.2 [M+H]^+$

[2513] 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트산(179)



[2514]

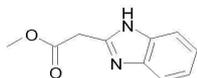
[2515] 2M NaOH(90.7 ml, 181 mmol)를 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트산(9.5 g, 60.4 mmol)에 가하였다. 반응

물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 4M HCl로 pH 5-6으로 산성화시켰다. 수득한 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(9.7 g, 77%)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[2516] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 2.47 (s, 2H)

[2517] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 177.0 [M+H]⁺

[2518] 메틸 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세테이트(180)



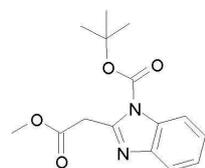
[2519]

[2520] 티오닐 디클로라이드(0.7 ml, 9.65 mmol)를 MeOH(30 ml) 중의 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트산(179)(0.7 g, 3.97 mmol)의 빙냉(0℃) 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(40 ml)로 투입하고, DCM(3×20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고(30 ml), 건조시키고(NaSO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.65 g, 86%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[2521] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 10.10 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

[2522] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 191.2 [M+H]⁺

[2523] tert-부틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(181)



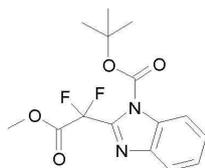
[2524]

[2525] 일반 절차 4와 유사한 방식으로, THF(30 ml) 중의 메틸 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세테이트(180)(650 mg, 3.42 mmol), TEA(0.5 ml, 3.59 mmol), Boc₂O(890 mg, 4.11 mmol) 및 DMAP(84 mg, 0.68 mmol)를 상온에서 18시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(940 mg, 95%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[2526] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.69 (s, 9H)

[2527] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 291 [M+H]⁺

[2528] tert-부틸 2-(1,1-디플루오로-2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(182)



[2529]

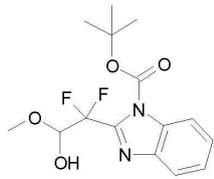
[2530] THF(15 ml) 중의 KHMDS(1.5 g, 7.61 mmol)를 -78℃로 냉각시켰다. tert-부틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(181)(0.74 g, 2.54 mmol)를 가하고, 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 18-크라운-6(2.01 g, 7.61 mmol)과 N-플루오로-N-(페닐설폰닐)벤젠설폰아미드(2.2 g, 7.1 mmol)의 합한 혼합물을 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 KHMDS(0.75 g, 3.76 mmol)를 가하고, 20분 동안 교반하였다. 추가의 N-플루오로-N-(페닐설폰닐)벤젠설폰아미드(1.1 g, 3.49 mmol) 및 18-크라운-6(1 g, 3.78

mmol)을 가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 상온으로 서서히 가온시키고, 18시간 동안 교반하여 1.6:1 비스:모노 불소화 생성물의 비를 수득하였다. 포화 NH₄Cl(12 ml) 다음 물(20 ml)을 가하였다. 유기 층과 수성 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(NaSO₄), 여과하고, 증발시켜 핑크색 반고체(3 g)를 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% TBME/헵탄 이후 100% TBME의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.47 g, 48%)을 황색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[2531] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.00 - 7.81 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

[2532] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 226.9 [M-BOC+H]⁺

[2533] **tert**-부틸 2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메톡시에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(183)



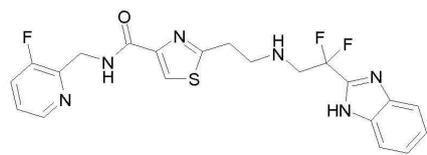
[2534]

[2535] NaBH₄(44 mg, 1.16 mmol)를 EtOH(3.5 ml) 중의 **tert**-부틸 2-(1,1-디플루오로-2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(182)(295 mg, 0.76 mmol)의 빙냉(0℃) 용액에 가하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 1M HCl(0.5 ml)을 적가하여 퀘칭시켰다. 물(10ml)을 가하고, 수성 층을 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(NaSO₄), 여과하고, 증발시켜 백색 고체(300 mg)를 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(185 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2536] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.03 - 7.77 (m, 1H), 7.63 - 7.31 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

[2537] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 329.05 [M+H]⁺

[2538] 4-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-2,2-디플루오로에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-2-카복사미드(실시에 화합물 196)



[2539]

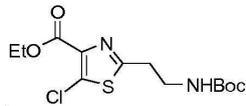
[2540] 건조 톨루엔(3 ml) 중의 **tert**-부틸 2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메톡시에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(183)(160 mg, 0.4 mmol), 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(103)(136 mg, 0.49 mmol) 및 활성 분자 씨브를 125℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고, NaBH₄(40 mg, 1.06 mmol) 다음 EtOH(4 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1M HCl(10방울)을 적가하여 퀘칭시켰다. 일단 비등이 멈추면, 물(10 ml)을 가하고, 2M K₂CO₃을 사용하여, pH를 10으로 조절하였다. 혼합물을 여과하고, 수성 층을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(NaSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 유상 고체(176 mg)를 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM)의 구배로 용출)로 정제하여 갈색 고체(40 mg)를 수득하였다. basic prep-HPLC로 추가로 정제하여 황색 오일(21 mg)을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% EtOH/DCM의 구배로 용출)로 재-정제하여 표제 화합물(12 mg, 6%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2541] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.73 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 4H)

[2542] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 461.2 [M+H]^+$

[2543] 위의 일반 도식 11:

[2544] 일반 절차 12: 에틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실레이트(184)



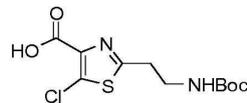
[2545]

[2546] THF(140 ml) 중의 에틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(1)(2 g, 6.66 mmol) 및 헥사클로로에탄(1.49 g, 6.32 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 2M NaHMDS(7.0 ml, 14.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl(aq)로 퀘칭시키고, 상온으로 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, 잔사를 THF(50 ml)로 린싱하였다. 여액을 진공하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc와 포화 NH₄Cl(aq) 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 실리카 섬광 크로마토그래피(0-30% EtOAc/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.47 g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2547] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.91 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 12H)

[2548] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 356.95 [M+H]^+$

[2549] 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(185)



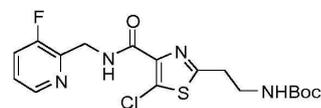
[2550]

[2551] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF(30 ml)/물(10 ml) 중의 LiOH(739 mg, 30.84 mmol) 및 에틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실레이트(184)(1.47 g, 4.41 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(1.35 g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2552] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 4.92 (s, 1H), 3.58 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[2553] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 328.9 [M+H]^+$

[2554] *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(186)



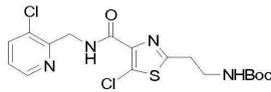
[2555]

[2556] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(185)(800 mg, 2.61 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(623 mg, 3.13 mmol), DIPEA(1.5 ml, 10.0 mmol), HATU(1.19 g, 3.0 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.08 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2557] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.49 - 8.39 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 9.4, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 4.84 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[2558] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 415 [M+H]^+$

[2559] *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(187)



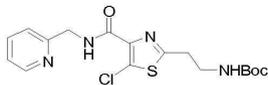
[2560]

[2561] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, 테트라하이드로푸란(10 ml)/DMF(2 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(185)(220 mg, 0.72 mmol), (3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(154.55 mg, 0.72 mmol), DIPEA(0.26 ml, 2 mmol), HATU(0.33 g, 0.85 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(360 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2562] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.66 (s, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.1Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2563] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 431.1 [M+H]⁺

[2564] *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(188)



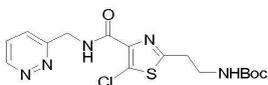
[2565]

[2566] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(185)(216 mg, 0.7 mmol), 피리딘-2-일메탄아민(0.09 ml, 0.84 mmol), DIPEA(0.26 ml, 1 mmol), HATU(0.32 g, 0.84 mmol)를 상온에서 교반하였다. 추가의 피리딘-2-일메탄아민(0.09 ml, 0.84 mmol), DIPEA(0.26 ml, 0 mol) 및 HATU(0.32 g, 0 mol)를 가하고, 반응을 지속하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(227 mg, 78%)을 갈색 오일로서 분리하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2567] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 4.73 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

[2568] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 397.10 [M+H]⁺

[2569] *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리다진-3-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(189)

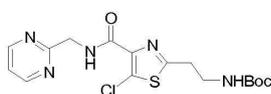


[2570]

[2571] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(185)(220 mg, 0.72 mmol), 피리다진-3-일메탄아민(0.12 g, 1 mmol), DIPEA(0.31 ml, 2 mmol), HATU(0.41 g, 1 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(50-100% EtOAc/헵탄, 이후 2-6% 메탄올/에틸 아세테이트의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(278 mg, 91%)을 황색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2572] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 398.05 [M+H]⁺

[2573] *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리미딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(190)



[2574]

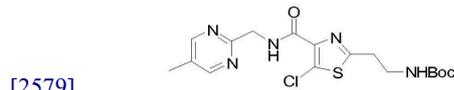
[2575] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, 테트라하이드로푸란(10 ml)/DMF(2 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카

보닐]아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(**185**)(579 mg, 1.54 mmol), 1-(피리미딘-2-일)메탄아민 (0.14 g, 1.28 mmol), DIPEA(0.67 ml, 3.85 mmol), HATU(0.585 g, 1.54 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토 그래피(50-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.483 g, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2576] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[2577] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 398 [M+H]⁺

[2578] *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-((5-메틸피리미딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**191**)

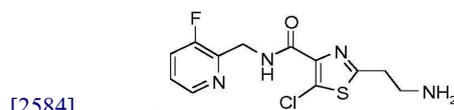


[2580] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, 테트라하이드로푸란 (10 ml)/DMF(2 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(**185**)(556 mg, 1.48 mmol), (5-메틸피리미딘-2-일)메탄아민 (0.14 g, 1.14 mmol), DIPEA(0.396 ml, 2.274 mmol), HATU(0.562 g, 1.478 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(70-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(577 mg, 92%)을 무색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2581] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[2582] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 412.05 [M+H]⁺

[2583] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**192**)

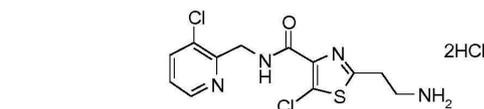


[2585] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(40 ml) 중의 12M HCl(8 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**186**)(1 g, 2.41 mmol)를 상온에서 반응시켜, SCX-2 카트리지(구배 용출 100% DCM, 이후 100% MeOH 이후 7N NH₃/MeOH)로 정제 후 표제 화합물(703 mg, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2586] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H)

[2587] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 314.95 [M+H]⁺

[2588] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**193**)

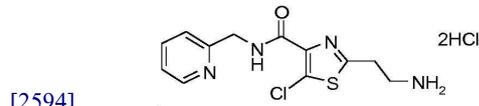


[2590] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(2 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-((3-클로로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**187**)(360 mg, 0.83 mmol)을 상온에서 반응시켜 표제 화합물(320 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2591] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 4H)

[2592] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 331.1 [M+H]^+$

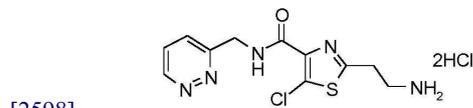
[2593] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(194)



[2595] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(2 ml) 및 *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**188**)(260 mg, 0.66 mmol)를 상온에서 반응시켜 표제 화합물(198 mg, 82%)을 담황색 검으로서 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[2596] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.64 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 4H)

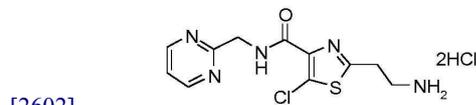
[2597] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(195)



[2599] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(1.86 ml) 및 *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**189**)(278 mg, 0.65 mmol)를 60°C에서 반응시켜 조 표제 화합물(296 mg)을 담갈색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 가져갔다.

[2600] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 298 [M+H]^+$

[2601] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(196)

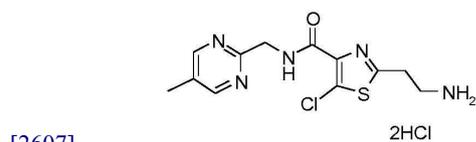


[2603] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(3 ml) 중의 12M HCl(1.56 ml) 및 *tert*-부틸 N-(2-(5-클로로-4-[(피리미딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**190**)(483 mg, 0.938 mmol)를 40°C에서 반응시켜 표제 화합물(563 mg, 100%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2604] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

[2605] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 297.9 [M+H]^+$

[2606] 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(197)

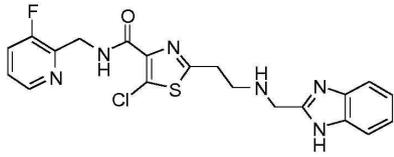


[2608] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(6 ml) 중의 12M HCl(1.74 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(5-클로로-4-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]카바모일]-1,3-티아졸-2-일)에틸)카바메이트(**191**)(580 mg, 1.04 mmol)를 상온에서 반응시켜 표제 화합물(447 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2609] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.74 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)

[2610] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 311.95 [M+H]^+$

[2611] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 151)



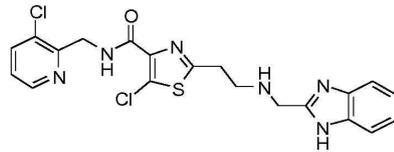
[2612]

[2613] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (**192**)(143 mg, 0.37 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(70.1 mg, 0.48 mmol), MgSO₄(200 mg)를 상온에서 3일 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(28 mg, 0.74 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(94 mg, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2614] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

[2615] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 445.1 [M+H]^+$

[2616] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 159)



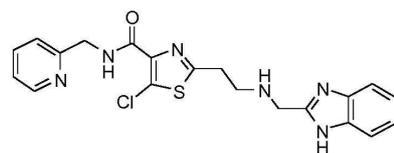
[2617]

[2618] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**193**)(320 mg, 0.79 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(127.3 mg, 0.87 mmol), DIPEA(0.32 ml, 2.0 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(60 mg, 1.59 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(191 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2619] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (q, J = 6.1, 5.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 1H)

[2620] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 461 [M+H]^+$

[2621] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 160)



[2622]

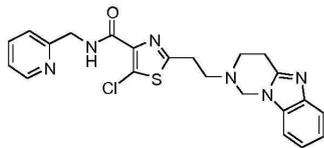
[2623] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 및 MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**194**)(190 mg, 0.51 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브

알데히드(113 mg, 0.77 mmol), DIPEA(0.3 ml, 2.0 mmol) 및 MgSO₄(400 mg)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(39 mg, 1.03 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(60 mg, 27%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2624] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H)

[2625] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 427.1 [M+H]⁺

[2626] 5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-2-(2-{1,8,12-트리아자트리사이클로[7.4.0.0²,7]트리데카-2(7),3,5,8-테트라엔-12-일}에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 189)



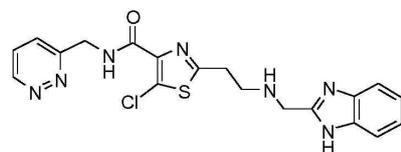
[2627]

[2628] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**194**)(361.5 mg, 0.98 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드 (**D**)(187.9 mg, 0.98 mmol), DBU(219 μl, 1.47 mmol)를 상온에서 3시간 동안 반응시켜, 모노와 비스 알킬화 중간체의 혼합물을 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/EtOAc 이후 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 분리하였다. 모노 알킬화 중간체(5-클로로-2-[2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸]아미노)에틸-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(66.0 mg, 0.135 mmol)를 AcOH(1ml) 중의 철 분말(15.1 mg, 0.270 mmol)과 80°C에서 1시간 동안 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(61 mg, 25%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2629] ¹H NMR (아세톤-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

[2630] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 453.1 [M+H]⁺

[2631] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 161)



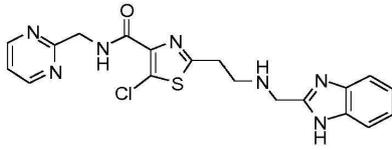
[2632]

[2633] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, DCM(10ml) 및 MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**195**)(296 mg, 0.8 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(151.7 mg, 1.04 mmol), DIPEA(0.42 ml, 2.0 mmol) 및 MgSO₄(400 mg)를 상온에서 3일 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(60 mg, 1.59 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(96 mg, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2634] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.18 (s, 1H), 9.14 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (p, J = 7.0, 6.6 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H)

[2635] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 428 [M+H]^+$

[2636] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 175)



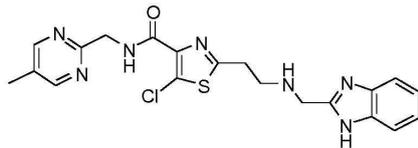
[2637]

[2638] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리미딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**196**)(563 mg, 0.94 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(178 mg, 1.22 mmol), DIPEA(0.654 ml, 0.74 mmol)를 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(53 mg, 1.41 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(224 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2639] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.20 (br s, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (br s, 1H)

[2640] HPLCMS(방법 G): $[m/z]: 428.2 [M+H]^+$

[2641] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-5-클로로-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 178)



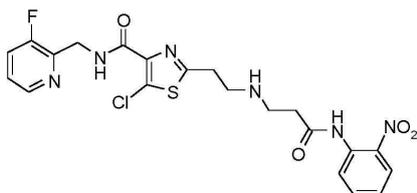
[2642]

[2643] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(6 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**197**)(223 mg, 0.52 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(99 mg, 0.68 mmol), DIPEA(0.363 ml, 2.09 mmol) 및 MgSO₄(400 mg)를 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(30 mg, 0.78 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(120 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2644] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.21 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.26 (s, 3H)

[2645] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 442 [M+H]^+$

[2646] 5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[2-[(2-니트로페닐)카바모일]에틸]아미노]에틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(**198**)



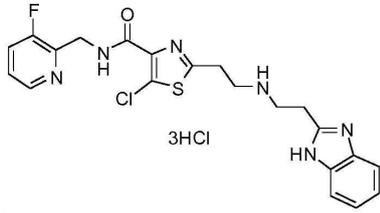
[2647]

[2648] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(**192**)(700 mg, 2.22 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(470 mg, 2.45 mmol)을 MeCN(40 ml) 중에서 합하고, DBU(0.37 ml, 2.0 mmol)를 가하였다. 혼합물을 상온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카로 직접 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합

물(390 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2649] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 507 [M+H]^+$

[2650] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 154)



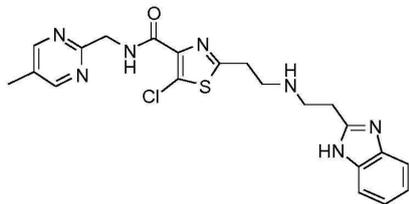
[2651]

[2652] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, AcOH(5 ml) 중의 5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[2-((2-(2-니트로페닐)카바모일)에틸)아미노)에틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(198)(390 mg, 0.77mmol) 및 철 분말(172 mg, 3 mmol)를 90℃에서 30분 동안 반응시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 구매 용출 0.5-40% MeOH/DCM 그 다음 MeOH/DCM중의 20% 7M NH₃ 실리카 플러그를 통하여 플러싱한 다음, basic prep-HPLC로 추가로 정제하여, 필요 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. 잔사를 MeOH(10 ml)에 재용해시키고, 12M HCl(1 ml)로 1시간 동안 처리하였다. 용매를 진공하에 격렬하게 제거하여 표적 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2653] ¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): d[ppm]= 8.33 - 8.30 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 9.6, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 7.59 (dt, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 6.3, 3.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 6H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H). 벤질성 CH₂ 시그널이 D2O에 의하여 불명확함을 주목한다.

[2654] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 459.1 [M+H]^+$

[2655] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-5-클로로-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 182)



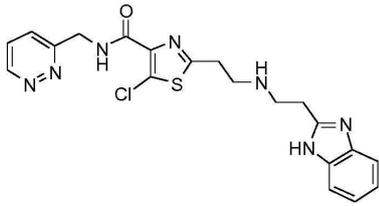
[2656]

[2657] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-[(5-메틸피리미딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(197)(0.223 g, 0.522 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.090 g, 0.47 mmol) 및 DBU(0.171 ml, 1.148 mmol)를 반응시켜 중간체(355 mg, 0.46 mmol)를 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(104 mg, 1.86 mmol)과 80℃에서 2.5시간 동안 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(6 mg, 3%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2658] ¹H-NMR (DMSO-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.54 (s, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

[2659] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 456.2 [M+H]^+$

[2660] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-5-클로로-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 183)



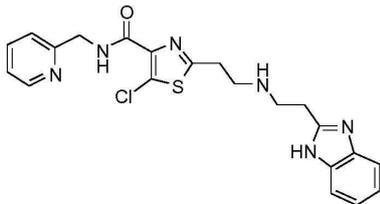
[2661]

[2662] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**195**)(255 mg, 0.689 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(132 mg, 0.689) 및 DBU(0.154 ml, 1.03 mmol)를 반응시켜 중간체(112 mg, 0.16 mmol)를 수득하고 이를 AcOH(1 ml) 중의 철 분말(18 mg, 0.33 mmol)과 80°C에서 2.5시간 동안 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep HPLC로 정제 후 표제 화합물(6.4 mg, 8.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2663] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 9.08 (dd, J = 4.3, 2.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 8H)

[2664] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 440.4 [M-H]⁻

[2665] 2-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 184)



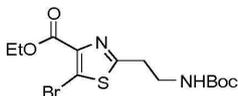
[2666]

[2667] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-5-클로로-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**194**)(361.6 mg, 0.978 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(187.9 mg, 0.978 mmol), DBU(0.219 ml, 1.467 mmol)를 반응시켜 중간체(180 mg, 0.26 mmol)를 수득하고 이를 AcOH(1 ml) 중의 철 분말(29 mg, 0.54 mmol)과 80°C에서 2시간 동안 추가로 반응시켜, basic prep HPLC로 정제 후 표제 화합물(8.8 mg, 7.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2668] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.47 (ddd, J = 5.0, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 8H)

[2669] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 439.3 [M-H]⁻

[2670] 에틸 5-브로모-2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**199**)



[2671]

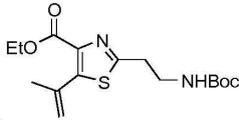
[2672] 에틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐]아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(**1**)(1.56 g, 5.19 mmol) 및 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄(1.86 g, 10.0 mmol)을 THF(60 ml)에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 2M NaHMDS(5.45 ml)를 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(aq)(30 ml)로 퀘칭시키고, 상온으로 가온시켰다. 혼합물을 DCM(3×100 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 구배 용출 10-50% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.62 g, 80%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2673] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.91 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.3 Hz, 2H),

3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 12H)

[2674] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 400.9/402.85 [M+H]⁺

[2675] 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(200)



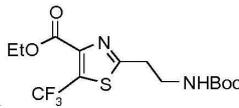
[2676]

[2677] 에틸 5-브로모-2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(199)(626 mg, 1.65 mmol), PdCl₂(dppf)(120 mg, 0.17 mmol) 및 K₂CO₃(460 mg, 3.0 mmol)을 질소하에 MeCN(18 ml) 및 물(18 ml)에 용해시키고, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(0.38ml, 1.98 mmol)을 가하였다. 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하고, 상온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 혼합물을 DCM(3×80 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 구배 용출 10-60% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(558 mg, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2678] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.23 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2679] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 341.05 [M+H]⁺

[2680] 에틸 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(201)



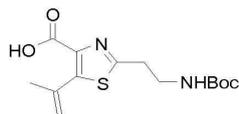
[2681]

[2682] 에틸 5-브로모-2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(199)(0.54 g, 1.43 mmol)를 질소하에 DMF(30 ml)에 용해시키고, 요오드화구리(I)(1.36 g, 7.0 mmol), 트리페닐아르산(0.14 ml, 0.57 mmol), Pd₂dba₃(0.065 g, 0.07 mmol) 및 메틸 디플루오로(플루오로설포닐)아세테이트(0.23 ml, 1.85 mmol)를 가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 상온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃(aq) 사이에서 분할하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2×80 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수(2×50 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.447 g, 84%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2683] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 4.92 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2684] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 391 [M+Na]⁺

[2685] 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산(202)



[2686]

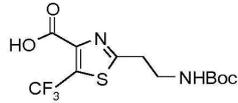
[2687] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml) 및 물(20 ml) 중의 에틸 2-(2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(200)(550 mg, 1.62 mmol) 및 LiOH(390 mg, 16.0 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(569 mg, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2688] 1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 5.41 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.16 (t, J =

6.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

[2689] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 312.9 [M+H]^+$

[2690] 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(203)



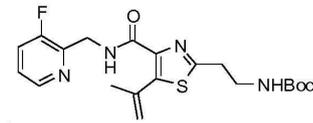
[2691]

[2692] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(15 ml) 및 물(15 ml) 중의 에틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(201)(447 mg, 1.21 mmol) 및 LiOH(320 mg, 13.0 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(365 mg, 88%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2693] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 4.81 (s, 1H), 3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (br s, 2H), 1.37 (s, 9H)

[2694] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 362.95 [M+Na]^+$

[2695] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(204)



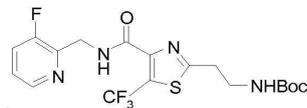
[2696]

[2697] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산(202)(569 mg, 1.82 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(435 mg, 2.19 mmol), DIPEA(1.11 ml, 6.0 mmol) 및 HATU(830 mg, 2.0 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(544 mg, 71%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2698] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.51 - 8.43 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[2699] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 421.05 [M+H]^+$

[2700] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(205)



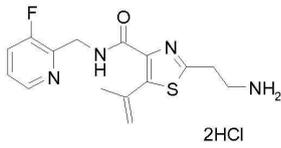
[2701]

[2702] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산(203)(365 mg, 1.07 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(256.2 mg, 1.29 mmol), DIPEA(0.65 ml, 4 mmol) 및 HATU(490 mg, 1.3 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-30% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(344 mg, 72%)을 수득하였다.

[2703] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.49 (s, 1H), 8.35 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.4, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)

[2704] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 449.05 [M+H]^+$

[2705] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(206)

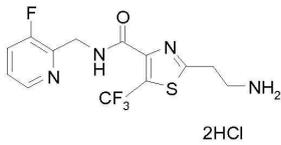


[2706]

[2707] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**204**)(544 mg, 1.29 mmol) 및 12M HCl(2 ml)를 반응시켜 표제 화합물(486 mg, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2708] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 321 $[M+H]^+$

[2709] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**207**)



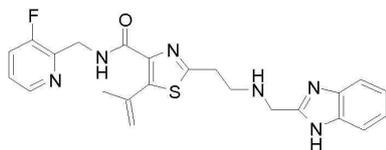
[2710]

[2711] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**205**)(347 mg, 0.77 mmol) 및 12M HCl(2 ml)를 반응시켜 표제 화합물(330 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2712] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 9.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 3H), 7.74 (ddd, J = 10.1, 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 4H)

[2713] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 349 $[M+H]^+$

[2714] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 177)



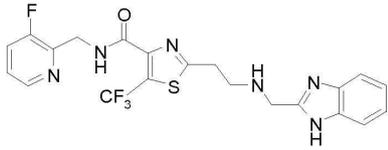
[2715]

[2716] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**206**)(260 mg, 0.66 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카르보알데히드(96.6 mg, 0.66 mmol), DIPEA(0.36 ml, 2.0 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(500 mg, 1.3 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(148 mg, 50%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2717] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.19 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H)

[2718] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 451.1 $[M+H]^+$

[2719] 2-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 176)



[2720]

[2721]

일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**207**)(130 mg, 0.31 mmol), 1H-벤조디아졸-2-카르보알데히드(67.6 mg, 0.46 mmol), DIPEA(0.16 ml, 0.93 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(23 mg, 0.62 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(81 mg, 55%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2722]

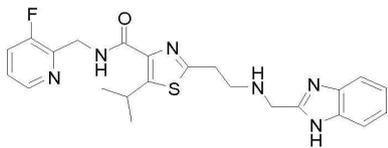
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.21 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.65 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H)

[2723]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 479.1 [M+H]⁺

[2724]

2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 180)



[2725]

[2726]

2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 177)(120 mg, 0.27 mmol), 및 탄소상 팔라듐(10%, 28 mg, 0.027 mmol)을 EtOH(10 ml) 중에서 합하고, 혼합물을 수소 대기하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 잔사를 MeOH로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시키고 basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(68 mg, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2727]

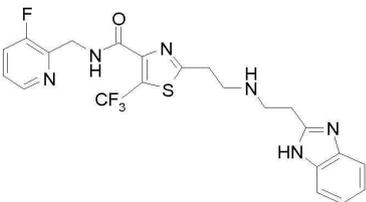
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.20 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 4.24 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

[2728]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 453.2 [M+H]⁺

[2729]

2-(2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 186)



[2730]

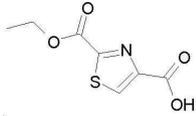
[2731]

일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**207**)(242 mg, 0.57 mmol), N-(2-니트로페닐)프로판-2-엔아미드(110.4 mg, 0.57 mmol) 및 DBU(0.301 ml, 2 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(56mg, 1mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC에 의한 2회의 정제 및 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)에 의한 최종 정제 이후 표제 화합물(4 mg, 2%)을 수득하였다.

[2732] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 4H)

[2733] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 493.1 [M+H]⁺

[2734] 2-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-4-카복실산(216)



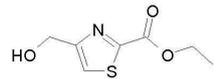
[2735]

[2736] THF(100ml) 중의 3-브로모-2-옥소프로판산 및 에틸 아미노(티옥소)아세테이트를 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 환원시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 고체를 Et₂O와 분쇄하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(4.54 g, 62.8%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2737] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 13.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[2738] HPLCMS(ESI⁺): [m/z]: 201.90 [M+H]⁺

[2739] 에틸 4-(하이드록시메틸)-1,3-티아졸-2-카복실레이트(217)



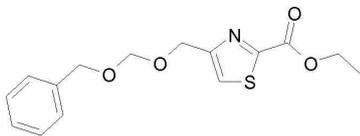
[2740]

[2741] 이소부틸 클로로포르메이트(1.16 ml, 8.95 mmol)를 THF(60ml) 중의 2-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-4-카복실산(216)(1.5 g, 7.46 mmol) 및 TEA(1.25 ml, 8.95 mmol)의 빙냉(0℃) 현탁액에 가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, NaBH₄(0.705 g, 18.64 mmol)를 여액에 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 희석하고, 10분 동안 교반한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(40-50% EtOAc-헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.734 g, 52.6%)을 결정성 고체로서 수득하였다.

[2742] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) d[ppm]= 7.85 (s, 1H), 5.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

[2743] HPLCMS(ESI⁺): [m/z]: 187.90 [M+H]⁺

[2744] 에틸 4-[(벤질옥시)메톡시]메틸-1,3-티아졸-2-카복실레이트(218)



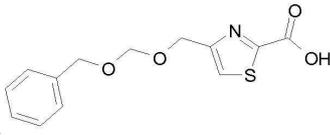
[2745]

[2746] NaH(60%, 0.106 g, 2.66 mmol)를 THF(20 ml) 중의 에틸 4-(하이드록시메틸)-1,3-티아졸-2-카복실레이트(217)(0.415 g, 2.22 mmol)의 빙냉(0℃) 용액에 가하고, 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. [(클로로메톡시)메틸]벤젠(0.416 g, 2.66 mmol)을 가하고, 반응물을 상온으로 3시간에 걸쳐 가온시켰다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl을 가하여 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(30-50% EtOAc-헵탄으로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.392 g, 48.9%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2747] 1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) d[ppm]= 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.86 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.1, 3H).

[2748] HPLCMS(ESI+): $[m/z]: 307.95 [M+H]^+$

[2749] 4-[[**(벤질옥시)메톡시**]메틸]-1,3-티아졸-2-카복실산(**219**)



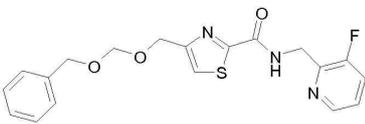
[2750]

[2751] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, LiOH(64 mg, 1.53 mmol)를 THF(5 ml), MeOH(5 ml) 및 물(5 ml) 중의 에틸 4-[[**(벤질옥시)메톡시**]메틸]-1,3-티아졸-2-카복실레이트(**218**)(85%, 0.39 g, 1.28 mmol)의 용액에 상온에서 4시간 동안 가하여, 표제 화합물(0.35 g, 88.4%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2752] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) d[ppm]= 7.95 (s, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 1H).

[2753] HPLCMS(ESI+): $[m/z]: 279.95 [M+H]^+$

[2754] 4-[[**(벤질옥시)메톡시**]메틸]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-2-카복스아미드(**220**)



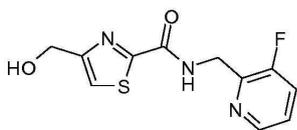
[2755]

[2756] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 4-[[**(벤질옥시)메톡시**]메틸]-1,3-티아졸-2-카복실산(**219**)(0.350 g, 1.25 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(0.374 g, 1.88 mmol), DIPEA(0.89 ml, 5.01 mmol) 및 HATU(0.714 g, 1.88 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH-DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.381 g, 76.1%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2757] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) d[ppm]= 8.42 - 8.38 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 7H), 4.90 (s, 2H), 4.86 - 4.82 (m, 2H), 4.80 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

[2758] HPLCMS(ESI+): $[m/z]: 388.05 [M+H]^+$

[2759] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-(**하이드록시메틸**)-1,3-티아졸-2-카복스아미드(**221**)



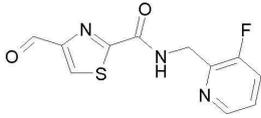
[2760]

[2761] TFA(1 ml, 13.06 mmol)를 DCM(4 ml) 중의 4-[[**(벤질옥시)메톡시**]메틸]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-2-카복스아미드(**220**)(0.185 g, 0.48 mmol)의 빙냉(0°C) 용액에 가하였다. 반응을 상온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 수득한 잔사를 EtOAc(5 ml)에 용해하고, 포화 수성 NaHCO₃(20 ml), 염수(10 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH-DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(0.085 g, 73.2%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[2762] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.45 - 8.41 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H)

[2763] HPLCMS(ESI+): $[m/z]: 267.95 [M+H]^+$

[2764] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-포르밀-1,3-티아졸-2-카복사미드(222)



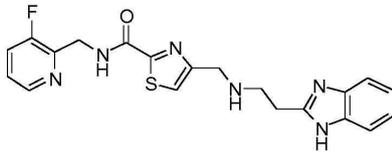
[2765]

[2766] IBX(189mg, 0.70mmol)를 MeCN(5ml) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-(하이드록시메틸)-1,3-티아졸-2-카복사미드(221)(60 mg, 0.22 mmol)의 용액에 가하고, 반응물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통하여 여과하였다. 용액을 실리카로 직접 흡수시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH-DCM의 구배로 용출)로 정제하였다. 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(30-50% EtOAc-헥탄의 구배로 용출)로 재-정제하여 표제 화합물(56 mg, 94%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2767] ¹H-NMR (CDC13, 500 MHz): d[ppm]= 10.10 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 2H)

[2768] HPLCMS(ESI+): [m/z]: 265.95 [M+H]⁺

[2769] 4-({[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-2-카복사미드(실시예 화합물 205)



[2770]

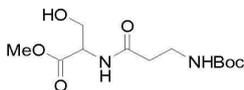
[2771] DCE(1mL) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-4-포르밀-1,3-티아졸-2-카복사미드(222)(56 mg, 0.21 mmol)의 용액을 DCE(2 ml) 중의 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에탄-1-아민 디하이드로클로라이드(50 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA(147 μl, 0.84 mmol)의 현탁액에 가하였다. 4A 활성 분자 씨브를 가하고, 용액을 상온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고 여액을 진공하에 농축하였다. 잔사를 MeOH(10 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄(12 mg, 0.32 mmol)를 가하고, 혼합물을 상온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 포화 Na₂CO₃(aq)로 켄칭시키고, EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(44 mg, 51%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[2772] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.31 (dt, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 9.8, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.36 (dt, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 4.75 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 4H).

[2773] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 411.1 [M+H]⁺

[2774] 위의 일반 도식 12

[2775] 일반 절차 13: 메틸 2-(3-({[tert-부톡시]카보닐]아미노}프로판아미도)-3-하이드록시프로파노에이트(223)



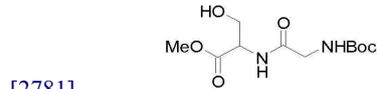
[2776]

[2777] TEA(8.38 ml, 60.1 mmol)를 질소하에 DCM(250 ml) 중의 메틸 세리네이트 하이드로클로라이드(1:1)(8.5 g, 54.6 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 가하였다. N-(tert-부톡시카보닐)-β-알라닌(10.3 g, 54.6 mmol) 및 DCC(12.4 g, 60.1 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 19시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc(250 ml)를 가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 20분 동안 교반하고, 상온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 왁스상 회백색 고체(21.7 g)를 수득하였다. 고체를 MeOH(200 ml)에 용해시키고, 실리카(용적 300 ml)를 가하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 화합물을 실리카로 건조 가중시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헥탄(2L), 40% EtOAc/헥탄(4L), 80% EtOAc/헥탄(2L) 이후 EtOAc(8L)의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(10.4 g, 64.4%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2778] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 6.62 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.65 (dt, J = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 - 3.33 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.48 (td, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

[2779] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 291 [M+H]⁺

[2780] 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)아세트아미도)-3-하이드록시프로판오에이트(224)

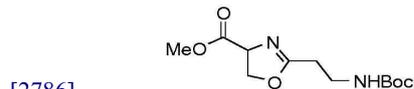


[2782] 일반 절차 13과 유사한 방식으로, DCM(100 ml) 중의 메틸 세리네이트 하이드로클로라이드(3 g, 19.28 mmol), TEA(2.96 ml, 21.21 mmol), N-(tert-부톡시카보닐)글리신(3.38 g, 19.28 mmol) 및 DCC(4.38 g, 21.21 mmol)를 반응시켜, 용출 구배 20-100% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(4.5 g, 69%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2783] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)

[2784] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 298.95 [M+Na]⁺

[2785] 일반 절차 14: 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(225)

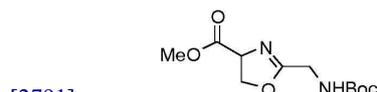


[2787] 메틸 2-(3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)프로판아미도)-3-하이드록시프로판오에이트(223)(98%, 10.42 g, 35.17 mmol)를 질소하에 무수 DCM(280 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 CO₂/MeCN 배스(bath) (약 -50℃) 중에서 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. DAST(5.58 ml, 42.21 mmol)를 적가하고, 혼합물을 -50℃에서 2.25시간 동안 교반하였다. K₂CO₃(4.86 g, 35.17 mmol)을 한번에 가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 상온으로 가온시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 수욕에 침지시키고, 물(60 ml)을 반응물에 조심스럽게 가한 다음(비등 발생) 2M NaOH(5 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 추가로 10분 동안 교반한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(2×50 ml)으로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(10.3 g)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 이행하였다.

[2788] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 5.14 (s, 1H), 4.72 (ddt, J = 10.3, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 2.48 (td, J = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

[2789] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 273 [M+H]⁺

[2790] 메틸 2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(226)

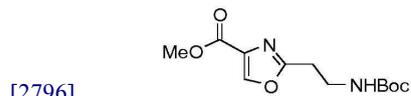


[2792] 일반 절차 14와 유사한 방식으로, DCM(70 ml) 중의 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)아세트아미도)-3-하이드록시프로판오에이트(224)(2.5 g, 7.42 mmol) 및 DAST(1.18 ml, 8.9 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(2.02 g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2793] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.12 (s, 1H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

[2794] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 258.95 [M+H]^+$

[2795] 일반 절차 15: 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(227)

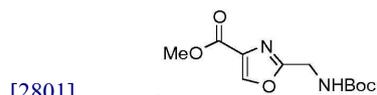


[2797] 브로모(트리클로로)메탄(10.4 ml, 105.56 mmol)을 질소하에 0°C로 냉각된 무수 DCM(300 ml) 중의 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(**225**)(93.2%, 10.28 g, 35.19 mmol)의 용액에 가하였다. DBU(15.75 ml, 105.56 mmol)를 적가하고, 혼합물을 상온으로 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 시트르산(25 ml)에 이어서 물(100 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 10분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3×100 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 암갈색 오일(14.6g)을 수득하였다. 조 오일을 MeOH(200 ml)와 실리카로 건조 가중시켰다. 조 물질을 실리카 플러그[헥탄(2×500 ml), 25% EtOAc/헥탄(2×500 ml) 및 50% EtOAc/헥탄(11×500 ml)의 구배 용출]를 통하여 여과하여 표제 화합물(8.63 g)을 황색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[2798] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.16 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)

[2799] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 293.0 [M+Na]^+$

[2800] 메틸 2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)메틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(228)

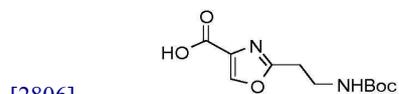


[2802] 일반 절차 15와 유사한 방식으로, DCM(75 ml) 중의 메틸 2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)메틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(**226**)(2.02 g, 7.43 mmol), DBU(3.33 ml, 22.29 mmol) 및 브로모(트리클로로)메탄(2.2 ml, 22.29 mmol)을 반응시켜, 용출 구배 0-100% TBME/헥탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(1.04 g, 55%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2803] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.19 (s, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

[2804] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 278.95 [M+Na]^+$

[2805] 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-옥사졸-4-카복실산(229)

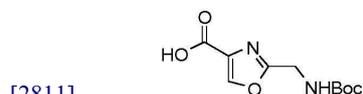


[2807] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF(100 ml)와 물(25 ml) 중의 LiOH(1.02 g, 42.76 mmol) 및 메틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(**227**)(97%, 6.62 g, 23.76 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(4.8 g, 79%)을 회백색 분말로서 수득하였다.

[2808] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.62 (s, 1H), 6.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H, HOD 피크에 의하여 부분 불명확함), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[2809] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 278.9 [M+Na]^+$

[2810] 2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)메틸)-1,3-옥사졸-4-카복실산(230)

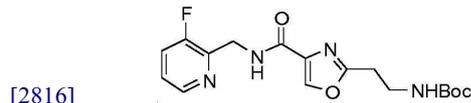


[2812] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/5 ml) 중의 메틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(**228**)(1.04 g, 4.06 mmol) 및 LiOH(0.15 g, 6.09 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(1.07 g, 정량적)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[2813] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.29 (s, 1H), 5.39 (br. s, 1H), 4.54 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[2814] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 265 [M+Na]⁺

[2815] *tert*-부틸 N-[2-(4-{{(3-플루오로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(**231**)

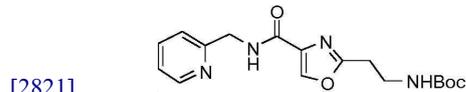


[2817] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, THF/물(100 ml/40 ml) 중의 2-(2-{{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸]-1,3-옥사졸-4-카복실산(**229**)(3.78 g, 14.75 mmol), HATU(6.17 g, 16.23 mmol), (DIPEA)(8.48 ml, 48.68 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (**A2**)(2.94 g, 14.75 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(4.83 g, 87%)을 황색 유리질 고체로서 수득하였다.

[2818] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.51 (s, 2H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H, 시그널은 HOD 피크에 의하여 부분 불명확함), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[2819] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 365.0 [M+H]⁺

[2820] *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리딘-2-일)메틸]카바모일}-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(**232**)

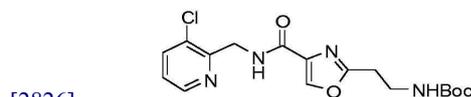


[2822] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(65 ml) 중의 2-(2-{{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸]-1,3-옥사졸-4-카복실산(**229**)(4 g, 15.61 mmol), DIPEA(5.44 ml, 31.22 mmol), HATU(8.9 g, 23.41 mmol), 피리딘-2-일 메탄아민(2.41 ml, 23.41 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(6.03 g)을 황색 점성 오일로서 수득하였다.

[2823] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 2H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)

[2824] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 347.1 [M+H]⁺

[2825] *tert*-부틸 N-[2-(4-{{(3-클로로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(**233**)

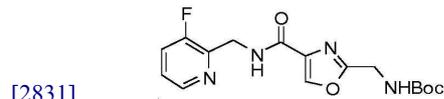


[2827] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 2-(2-{{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸]-1,3-옥사졸-4-카복실산(**229**)(295 mg, 0.76 mmol, 66%), (3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(246 mg, 1.14 mmol), TEA(0.1 ml, 0.76 mmol) 및 HATU(0.43 g, 1.14 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(202 mg, 59%, 85% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2828] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.58 - 8.45 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)

[2829] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 381.05 [M+H]^+$

[2830] *tert*-부틸 N-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)메틸]카바메이트(234)

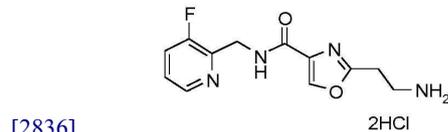


[2832] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(15 ml) 및 DMF(6 ml) 중의 2-([*tert*-부톡시]카보닐)아미노}메틸)-1,3-옥사졸-4-카복실산(230)(0.5 g, 2.06 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(0.41 g, 2.06 mmol), DIPEA(1.19 ml, 6.81 mmol) 및 HATU(0.86 g, 2.27 mmol)를 반응시켜, 0-100% EtOAc/헵탄의 용출 구배를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(0.744 g, 98%)을 무색 오일로써 수득하였다.

[2833] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.56 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)

[2834] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 351.0 [M+H]^+$

[2835] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(235)

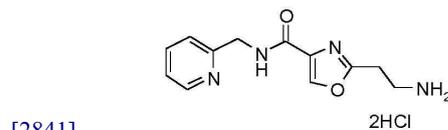


[2837] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, 1,4-디옥산(50 ml) 및 DCM(80 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(231)(4.83 g, 12.86 mmol), 4M HCl을 반응시켜 표제 화합물(4.61 g)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[2838] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.13 (br. s, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 2H), 3.25 (app. q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 2H)

[2839] HPLCMS(방법 F): $[m/z]: 265.1 [M+H]^+$

[2840] 2-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(236)

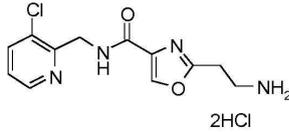


[2842] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH 중의 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일}에틸)카바메이트(232)(90%, 6.03 g, 15.68 mmol), 12M HCl(26.13 ml)을 반응시켜 표제 화합물(5.78 g)을 크림색 발포체로서 수득하였다.

[2843] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 250 MHz): d[ppm]= 8.80 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

[2844] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 246.9 [M+H]^+$

[2845] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(237)



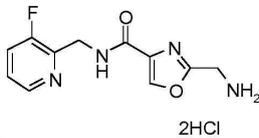
[2846]

[2847] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, 디옥산(1.65 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(**233**)(85%, 202 mg, 0.45 mmol), MeOH(5 ml) 및 4M HCl을 반응시켜 표제 화합물(125 mg, 62%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2848] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 2H).

[2849] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 281.1 [M+H]⁺

[2850] 2-(아미노메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(238)



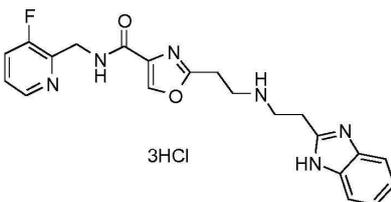
[2851]

[2852] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중에서 *tert*-부틸 N-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)메틸]카바메이트(**234**)(744 mg, 2.02 mmol) 및 1,4-디옥산(15 ml) 중의 4M HCl을 반응시켜 표제 화합물(668 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2853] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.79 (s, 1H), 8.73 (br. s, 3H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H)

[2854] HPLCMS(방법 F): [m/z]: 251.1 [M+H]⁺

[2855] 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 127)



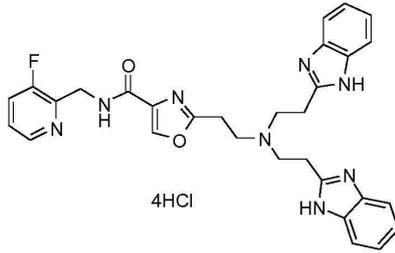
[2856]

[2857] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(1 g, 2.97 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(0.63 g, 3.26 mmol) 및 DBU(1.5 ml, 10.08 mmol)를 상온에서 밤새 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(10 ml) 중의 철 분말(0.5 g)과 질소하에 80°C에서 3시간 동안 추가로 반응시켰다. 조 물질을 basic prep-HPLC 이후 추가의 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 0-30% MeOH의 구배로 용출)로 정제하여 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드를 수득하였다. 유리 염기를 MeOH(10 ml)에 용해시키고, 12M 염화수소(1.5 ml)로 처리하였다. 그 다음, 용매를 진공하에 격렬하게 증발시켜 표제 화합물(333 mg, 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2858] ¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): d[ppm]= 8.34 - 8.30 (m, 2H), 7.86 (ddd, J = 9.6, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, J = 4.3 Hz, 4H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

[2859] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 409.1 [M+H]^+$

[2860] 2-(2-{비스[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 테트라하이드로클로라이드(실시예 화합물 128)



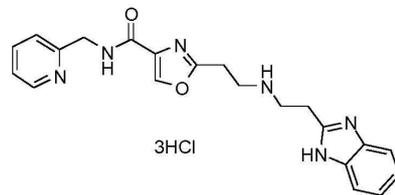
[2861]

[2862] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(실시예 화합물 127)(305 mg, 0.9 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(216 mg, 1 mmol) 및 DIPEA(3.15 ml, 18 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 MeOH(5 ml) 중의 12M HCl(0.5 ml)로 처리하여 표제 화합물을 테트라하이드로클로라이드 염의(5 mg, 0.8%) 갈색 잔사로서 수득하였다.

[2863] $^1\text{H-NMR}$ (메탄올- d_4 , 500 MHz): δ [ppm]= 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 3H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)

[2864] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 553.2 [M+H]^+$

[2865] 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 171)



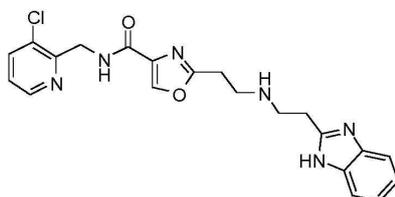
[2866]

[2867] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(236)(86%, 1.2 g, 3.25 mmol), DBU(1.46 ml, 9.76 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.69 g, 3.58 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고, 이를 AcOH(10 ml) 중의 철 분말(0.52 g) 과 추가로 반응시켜 표제 화합물(0.22 g, 12%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[2868] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O), 500 MHz): δ [ppm]= 8.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.54 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (dt, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.63 (dt, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 6H), 3.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)

[2869] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 391.2 [M+H]^+$

[2870] 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 173)



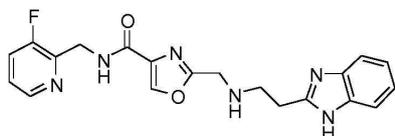
[2871]

[2872] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(5 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**237**)(75%, 120 mg, 0.25 mmol), DBU(76 μ l, 0.51 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(48 mg, 0.25 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고, 이를 AcOH(2 ml) 중의 철 분말(36.9 mg)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(4.6 mg, 3%)을 투명한 필름으로서 수득하였다.

[2873] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.44 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 8H)

[2874] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 425.2 [M+H]⁺

[2875] 2-({[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 206)



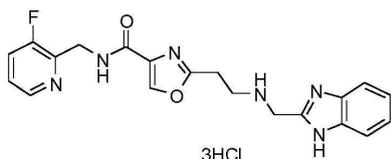
[2876]

[2877] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10ml) 중의 2-(아미노메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**238**)(300 mg, 0.93 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(196 mg, 1.02 mmol) 및 DBU(471.1 μ l, 3.16 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중에서 철 분말(156 mg, 2.79 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 용출 구배 2-20% MeOH/DCM를 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물(20 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2878] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 2H)

[2879] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 395.1 [M+H]⁺

[2880] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 126)



[2881]

[2882] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**235**)(100 mg, 0.3 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(43.3 mg, 0.3 mmol), DIPEA(0.207 ml, 1.19 mmol) 및 무수 MgSO₄(200 mg)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(17 mg, 0.45 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 유리 염기 화합물을 수득하였다. 잔사를 MeOH(5 ml)에 재용해시키고, 12M HCl(1 ml)로 30분 동안 처리하여 표제 화합물(64 mg, 42%)을 백색 흡습성 고체로서 수득하였다.

[2883] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.57 (dd, J = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.88 (ddt, J = 13.4, 8.9, 4.1 Hz, 3H), 7.68 (td, J = 6.3, 5.5, 2.1 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

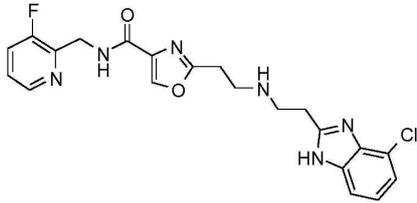
[2884] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 395.2 [M+H]⁺

[2885] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}에틸)-N-(피리딘-2-일)메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 137)

3.02 - 2.91 (m, 8H)

[2899] HPLCMS(방법 G): $[m/z]: 445.2 [M+H]^+$

[2900] 2-(2-{[2-(4-클로로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 226)



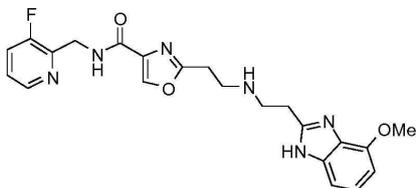
[2901]

[2902] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(340 mg, 1.01 mmol), N-(3-클로로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**H**)(245 mg, 1.08 mmol) 및 DBU(147 μ l, 0.98 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(81 mg, 1.45 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(31 mg, 19%)을 백색 고체로서 획득하였다.

[2903] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm]= 8.51 (m, 2H), 8.38 (dt, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 10.0, 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 5.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 8H)

[2904] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 443.1 [M+H]^+$

[2905] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(2-{[2-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 227)



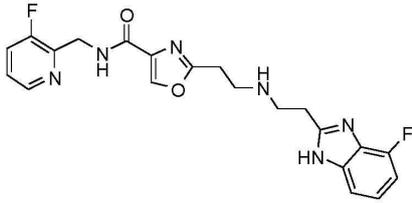
[2906]

[2907] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(301 mg, 0.89 mmol), N-(2-메톡시-6-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**I**)(198 mg, 0.89 mmol) 및 DBU(0.4 ml, 2.68 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 부분 정제하였다. 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(86 mg)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(2 mg, 1%)을 백색 고체로서 획득하였다.

[2908] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 500 MHz): δ [ppm]= 8.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 4H), 3.14 - 3.05 (m, 4H)

[2909] HPLCMS(방법 G): $[m/z]: 439.2 [M+H]^+$

[2910] 2-(2-{[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 228)



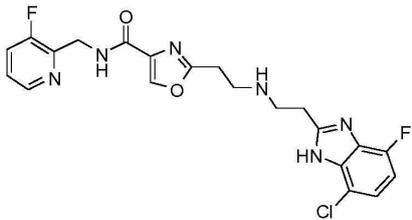
[2911]

[2912] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (**235**)(200 mg, 0.59 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(198 mg, 0.89 mmol) 및 DBU(266 μ l, 1.78 mmol)를 반응시켜 중간체를 제조하고 이를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의하여 부분 정제하였다. 중간체를 AcOH(2 ml) 중의 철 분말(114 mg)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 kp-NH 섬광 크로마토그래피(0-4% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 5%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2913] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm]= 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 8H)

[2914] HPLCMS(방법 G): $[m/z]$: 427.1 $[M+H]^+$

[2915] 2-(2-([2-(7-클로로-4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 247)



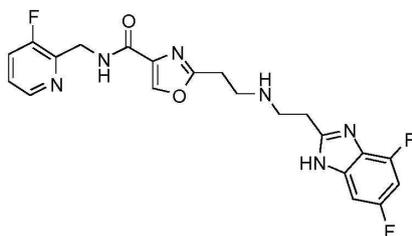
[2916]

[2917] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (**235**)(300 mg, 0.89 mmol), N-(6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**K2**)(272 mg, 0.89 mmol) 및 DBU(0.398 ml, 2.67 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 용출 구배 DCM 중의 0-15% MeOH를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피 로 정제하였다. 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(145 mg)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-35% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 컬럼 크로마토그래피 (0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(7 mg, 2%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2918] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 500 MHz): δ [ppm]= 8.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 6H), 3.07 - 3.03 (m, 2H)

[2919] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 461.1 $[M+H]^+$

[2920] 2-(2-([2-(4,6-디플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 249)



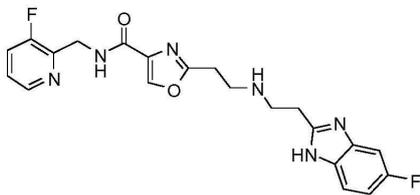
[2921]

[2922] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(500 mg, 1.48 mmol), N-(2,4-디플루오로-6-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**K4**)(338 mg, 1.48 mmol) 및 DBU(0.664 ml, 4.45 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 DCM 중의 0-20% MeOH의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 부분 정제하였다. 중간체를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(145 mg)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 섬광 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(23 mg, 8%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2923] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.53 - 8.46 (m, 2H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 8H)

[2924] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 445.2 [M+H]⁺

[2925] 2-(2-([2-(5-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 250)



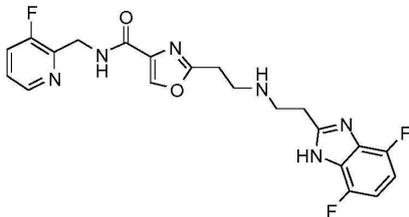
[2926]

[2927] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(1.07 g, 2.59 mmol, 82% 순도), N-(5-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**J**)(0.54 g, 2.59 mmol) 및 DBU(1.28 ml, 8.54 mmol)를 상온에서 20시간 동안 반응시켜 모노:비스-알킬화 (1:1.4) 부가물(1.1 g)의 조 혼합물을 수득하고 이를 AcOH(8 ml) 중의 철 분말(0.52 g)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-2% MeOH/DCM의 구배로 용출), 그 다음 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(90 mg, 9%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2928] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.52 - 8.47 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 5.7, 1.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 8H)

[2929] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 427.2 [M+H]⁺

[2930] 2-(2-([2-(4,7-디플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 251)



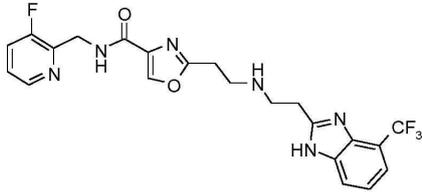
[2931]

[2932] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(400 mg, 1.19 mmol), N-(3,6-디플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**K6**)(316 mg, 1.20 mmol) 및 DBU(0.53 ml, 3.56 mmol)를 반응시켜, 조 중간체를 수득하고 이를 DCM 중의 0-20% MeOH의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 부분 정제하였다. 이 중간체를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(230 mg)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 섬광 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(63 mg, 14%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2933] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.52 - 8.46 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 8H).

[2934] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 445.2 [M+H]⁺

[2935] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-[2-({4-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}에틸)아미노]에틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 256)



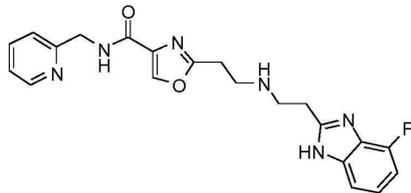
[2936]

[2937] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**235**)(300 mg, 0.89 mmol), N-[2-니트로-6-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드(**K8**)(272 mg, 0.90 mmol) 및 DBU(398 μl, 2.67 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 부분 정제하였다. 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(177 mg)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-25% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 섬광 크로마토그래피(0-6% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(99 mg, 26%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2938] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 4H), 3.00 - 2.93 (m, 4H)

[2939] HPLCMS(방법 G): [m/z]: 477.4 [M+H]⁺

[2940] 2-(2-([2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 236)



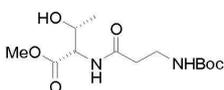
[2941]

[2942] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**236**)(350 mg, 0.95 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(206 mg, 0.95 mmol), DBU(1.0 ml, 2.85 mmol)를 반응시켜 조 혼합물을 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 부분 정제하였다. 혼합물을 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(136 mg)과 추가로 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출), kp-NH 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(9 mg, 4%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[2943] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 6H), 3.08 - 3.02 (m, 2H)

[2944] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 409.1 [M+H]⁺

[2945] 메틸 2-(3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)프로판아미도)-3-하이드록시부타노에이트(315)



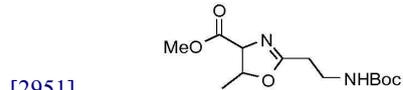
[2946]

[2947] 일반 절차 13과 유사한 방식으로, DCM(250 ml) 중의 메틸 L-트레오니네이트 하이드로클로라이드(1:1)(11 g, 64.9 mmol), N-(*tert*-부톡시카보닐)-β-알라닌(12.3 g, 64.9 mmol), TEA(9.94 ml, 71.3 mmol) 및 DCC(14.7 g, 71.3 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(16.4 g, 72.4%, 87% 순도)을 점성 황색 오일로서 수득하였다.

[2948] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (qd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[2949] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 291.05 [M+H]⁺

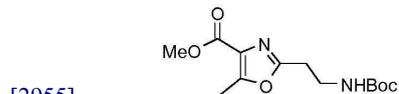
[2950] **메틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(316)**



[2952] 일반 절차 14와 유사한 방식으로, 무수 DCM(25 ml) 중의 메틸 2-(3-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-3-하이드록시부타노에이트(315)(1 g, 2.87 mmol, 87% 순도), DAST (0.45 ml, 3.44 mmol) 및 K₂CO₃(0.79 g, 5.73 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.61 g, 67%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2953] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.22 (br s, 1H), 4.87 (dq, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

[2954] **메틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(317)**

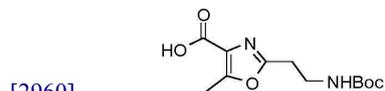


[2956] 일반 절차 15와 유사한 방식으로, DCM(15 ml) 중의 메틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(316)(0.61 g, 1.98 mmol), 브로모(트리클로로)메탄(0.59 ml, 5.95 mmol) 및 DBU(0.89 ml, 5.95 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.42 g, 71%)을 어두운 오렌지색 오일로서 수득하고, 이는 방치시 응고되었다.

[2957] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.94 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

[2958] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 284.95 [M+H]⁺

[2959] **2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복실산(318)**



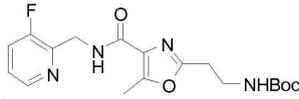
[2961] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(8 ml) 및 물(2ml) 중의 메틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(317)(0.42 g, 1.42 mmol), LiOH(0.067 g, 2.84 mmol)를 반응시켜, 표제 화합물(0.4 g, 98%)을 얼은 오렌지색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[2962] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 12.72 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H) [CH₃ 피크는 DMSO 피크에 의하여 불명확함]

[2963] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 293.00 [M+Na]⁺

[2964] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(319)

[2965]



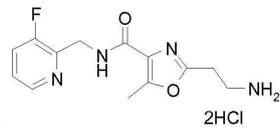
[2966] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(6 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복실산(318)(0.4 g, 1.39 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2) (0.415 g, 2.09 mmol), DIPEA(0.8 ml, 4.59 mmol) 및 HATU(0.79 g, 2.09 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.653 g, 79%, 64% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2967] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.44 - 8.30 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.60 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[2968] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 379.05 [M+H]⁺

[2969] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (320)

[2970]



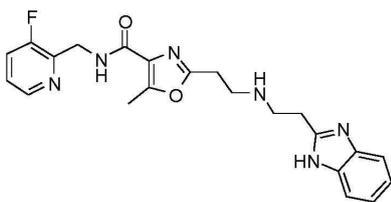
[2971] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)에틸]카바메이트(319)(0.65 g, 1.10 mmol, 64% 순도) 및 12M HCl(1.16 ml, 11.04 mmol)을 반응시켜 표제 화합물(0.51 g, 76% 순도)을 흡습성 흰색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2972] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8.55 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 11.2, 7.3 Hz, 3H), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H) [CH₂ 피크는 H₂O에 의하여 불명확하다]

[2973] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 279.2 [M+H]⁺

[2974] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-2-[2-((2-니트로페닐)카바모일)에틸]아미노)에틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 230)

[2975]



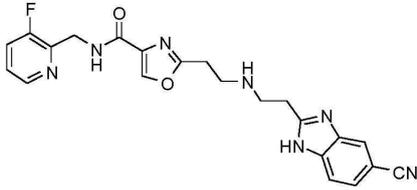
[2976] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(320)(0.51 g, 1.11 mmol, 76% 순도), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.4 g, 2.09 mmol) 및 DBU(0.69 ml, 4.59 mmol)를 상온에서 20시간 동안 반응시켜 모노:비스-알킬화(1:3.6) 부가물의 혼합물을 수득하고 이를 AcOH(3.5 ml) 중의 철 분말(0.31 g)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 구배로 용출), 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(KP-NH, 0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하고, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM의 느린 구배로 용출)로 최종 정제하여 표제 화합물(0.12 g, 20%)을 담녹색 고체로서 수득하였다.

[2977] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8.33 - 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 4.65 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 6H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)

[2978] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 423.1 $[M+H]^+$

[2979] 위의 일반 도식 12:

[2980] 2-(2-([2-(5-시아노-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시에 화합물 265)



[2981]

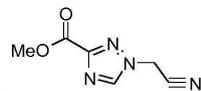
[2982] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(12 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(235)(400 mg, 1.19 mmol) 및 N-(4-시아노-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(K12)(325 mg, 1.49 mmol) 및 DBU(0.53 ml, 3.56 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(239 mg, 4.28 mmol)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(24 mg, 5%)을 갈색 고체로서 획득하였다.

[2983] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $d[ppm]$ = 8.51 - 8.46 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 8H)

[2984] HPLCMS(방법 B): $[m/z]$: 434.2 $[M+H]^+$

[2985] 위의 일반 도식 13:

[2986] 메틸 1-(시아노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(239)

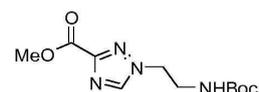


[2987]

[2988] DMF(45 ml) 중의 메틸 1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(5 g, 39.34 mmol) 및 2-브로모아세트니트릴(2.7 ml, 39.34 mmol)을 5분 동안 교반하였다. K₂CO₃(5.44 g, 39.34 mmol)을 가하고, 반응물을 상온에서 23시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 물(20 ml)을 가하고, 수성 층을 EtOAc(8×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 5% 수성 LiCl(2×20 ml), 염수(2×20 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 레지 오이성질체(1.5:1)의 혼합물을 암갈색 오일(5.27 g)로서 획득하였다. 조 물질을 섬광 컬럼 크로마토그래피(10 내지 100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(3.5 g, 45%)을 담갈색 오일로서 획득하고 이는 방치시 응고되었다.

[2989] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): $d[ppm]$ = 8.30 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

[2990] 메틸 1-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(240)



[2991]

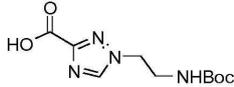
[2992] EtOH(30 ml) 중의 메틸 1-(시아노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(239)(1 g, 6.02 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(2.63 g, 12.04 mmol) 및 TEA(1.7 ml, 12.04 mmol)를, 10% 탄소상 팔라듐(128 mg, 0.602 mmol)을 가하기 전에 5분 동안 교반하였다. 반응물을 수소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 잔사를 EtOH(30 ml)로 세척하였다. 여액을 증발시켜 갈색 오일을 획득하였으며 이는 방치시 결정화되기 시작하였다(1.95 g). 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.35 g, 69.7%)을 담갈색 고체로서 획득하였다.

[2993] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $d[ppm]$ = 8.13 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 (s,

3H), 3.60 (app q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

[2994] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 271.1 $[M+H]^+$

[2995] 1-(2-{{{*tert*-부톡시}카보닐}아미노}에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실산(241)



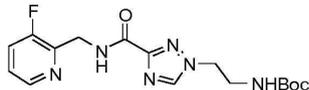
[2996]

[2997] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF(20 ml)/물(5 ml) 중의 LiOH(0.11 g, 4.72 mmol) 및 메틸 1-(2-{{{*tert*-부톡시}카보닐}아미노}에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(240)(0.87 g, 2.69 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(0.71 g, 100%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2998] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): δ [ppm]= 8.54 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (app q, J = 5.8 Hz, 2H) H₂O 피크로 불명확함, 1.34 (s, 9H)

[2999] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 257.05 $[M+H]^+$

[3000] *tert*-부틸 N-[2-(3-{{{(3-플루오로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에틸]카바메이트(242)



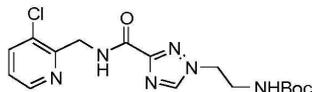
[3001]

[3002] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 1-(2-{{{*tert*-부톡시}카보닐}아미노}에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실산(241)(0.5 g, 1.95 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(0.58 g, 2.93 mmol), DIPEA(1.7 ml, 9.76 mmol), HATU(1.11 g, 2.93 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 제2 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.55 g, 76%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[3003] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 8.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.64 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (app q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[3004] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 365.15 $[M+H]^+$

[3005] *tert*-부틸 N-[2-(3-{{{(3-클로로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에틸]카바메이트(243)



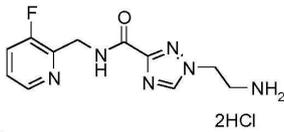
[3006]

[3007] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(11 ml) 중의 1-(2-{{{*tert*-부톡시}카보닐}아미노}에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실산(241)(0.58 g, 2.26 mmol), (3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (0.732 g, 3.4 mmol), HATU(1.29 g, 3.4 mmol), DIPEA(1971 μ l, 11.32 mmol)를 반응시켜, 0 내지 10% MeOH/DCM의 구배로 용출하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(0.87 g, 96%)을 갈색 발포체로서 수득하였다

[3008] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 8.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)

[3009] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 381.05 $[M+H]^+$

[3010] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드 (244)



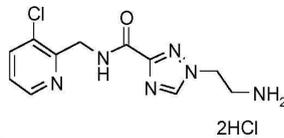
[3011]

[3012] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(2.48 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(3-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸]카바메이트(**242**)(0.54 g, 1.49 mmol)를 40℃에서 2시간 동안 반응시켜 회백색 발포체로서 표제 화합물(0.52 g, 100%)을 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3013] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.43 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (q, J = 5.6 Hz, 2H)

[3014] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 265.05 [M+H]⁺

[3015] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드 (**245**)



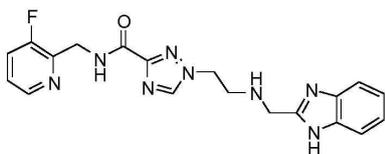
[3016]

[3017] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(15 ml) 중의 12M HCl(3.6 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(3-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸]카바메이트(**243**)(0.87 g, 2.17 mmol)를 40℃에서 3시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.84 g, 99%)을 얼은 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

[3018] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 3H), 7.99 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.69 (s, 1H)

[3019] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 280.95 [M+H]⁺

[3020] 1-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(실시예 화합물 169)



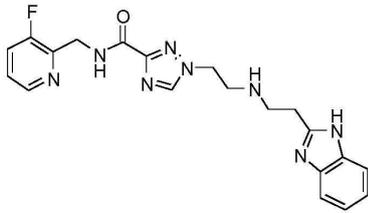
[3021]

[3022] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(8 ml) 중의 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(104 mg, 0.71 mmol), 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드(**244**)(200 mg, 0.59 mmol) 및 DIPEA(0.41 ml, 2.37 mmol)를 상온에서 17시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(32 mg, 0.86 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(79 mg, 34%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3023] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 (app t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (br d, J = 38.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.12 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H)

[3024] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 395.2 [M+H]⁺

[3025] 1-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(실시예 화합물 181)



[3026]

[3027]

일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(14 ml) 중의 DBU(0.39 ml, 2.58 mmol), 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드(**244**)(300 mg, 0.86 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(165 mg, 0.86 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 조 중간체(0.364 g)를 모노:비스-알킬화 (2:1) 부가물의 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 AcOH(5 ml)에 용해시키고, 철(112 mg)을 가하고, 반응물을 80°C로 4시간 동안 가열하여, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피 (x 2)(KP-NH, 0-30% MeOH/DCM 및 5-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(20 mg, 11%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3028]

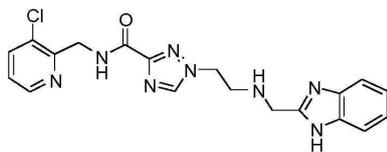
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 4H), 2.94 - 2.89 (m, 2H)

[3029]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 409.3 [M+H]⁺

[3030]

1-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(실시예 화합물 170)



[3031]

[3032]

일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 1H-1,3-벤조디아졸-2-카르보알데히드(156 mg, 1.07 mmol), 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드(**245**)(350 mg, 0.89 mmol) 및 DIPEA(0.62 ml, 3.56 mmol)를 40°C에서 2시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(50.5 mg, 1.34 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(190 mg, 52%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[3033]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (br d, J = 37.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H)

[3034]

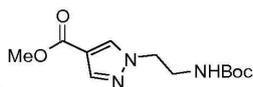
HPLCMS(방법 C): [m/z]: 411.3 [M+H]⁺

[3035]

위의 일반 도식 14

[3036]

메틸 1-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(**246**)



[3037]

[3038]

DIAD(9.39 ml, 43.61 mmol)를 THF(300 ml) 중의 메틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(5 g, 39.65 mmol), *tert*-부틸 (2-하이드록시에틸)카바메이트(6.13 ml, 39.65 mmol) 및 PPh₃(11.44 g, 43.61 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 그 다음, 반응물을 상온으로 가온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 ml)로 켄칭시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3×150 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(15-100% EtOAc/

헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(11.3 g, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3039] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

[3040] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 270.1 [M+H]⁺

[3041] 에틸 1-(시아노메틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(247)

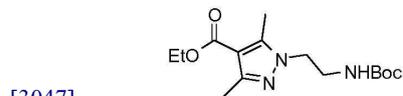


[3043] 에틸 3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(2 g, 11.89 mmol), 브로모아세트니트릴(1.24 ml, 17.84 mmol), K₂CO₃(3.29 g, 23.78 mmol) 및 아세톤(6 ml)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 추가의 브로모아세트니트릴(0.828 ml, 11.89 mmol)을 가하고, 혼합물을 마이크로파 조사하에 100℃에서 추가로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 물(100 ml)에 흡수시키고, EtOAc(5×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-20% MeOH/DCM을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.22 g, 71%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3044] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 5.42 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3045] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 207.95 [M+H]⁺

[3046] 에틸 1-(2-((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(248)

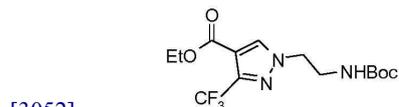


[3048] EtOH(100 ml) 중의 에틸 1-(시아노메틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(247)(2.22 g, 9.64 mmol), Boc 무수물(4.21 g, 19.27 mmol), TEA(2.69 ml, 19.27 mmol) 및 탄소상 팔라듐(10중량%, 0.103 g, 0.964 mmol)의 현탁액을 수소 대기하에 28시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 잔사를 MeOH로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시켜 잔사를 물(100 ml)과 EtOAc(50 ml) 사이에서 분할하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 70-100% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.52 g, 51%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[3049] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 6.90 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 - 1.28 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3050] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 312.45 [M+H]⁺

[3051] 에틸 1-(2-((tert-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(248)



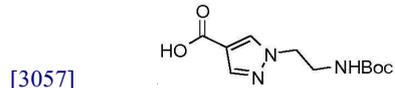
[3053] THF(50 ml) 중의 에틸 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(3 g, 14.41 mmol), tert-부틸 (2-하이드록시)에틸)카바메이트(2.45 ml, 15.85 mmol) 및 PPh₃ (4.16 g, 15.85 mmol)의 용액을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 (2-하이드록시)에틸)카바메이트(2.45 ml, 15.85 mmol)를 가하고, 반응물을 상온에서 추가로 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(30 ml)로 퀀칭시키고, EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래

피(5-80% TBME/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 잔사를 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-60% TBME/헵탄의 구배로 용출)로 재-정제하여 표제 화합물(1.19 g, 21%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[3054] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.97 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.59 (app q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3055] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 374 [M+Na]⁺

[3056] 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-1H-피라졸-4-카복실산(249)

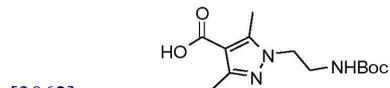


[3058] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(80 ml) 및 물(30 ml) 중의 LiOH(0.72 g, 30.08 mmol) 및 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(246)(54%, 5 g, 10.03 mmol)를 상온에서 24시간 동안 반응시켜 표제 화합물(2.6 g, 96.5%)을 수득하였다. 화합물을 정제하지 않고 사용하였다.

[3059] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (app q, J = 5.5 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 19.0 Hz, 9H)

[3060] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 255.95 [M+H]⁺

[3061] 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산(250)

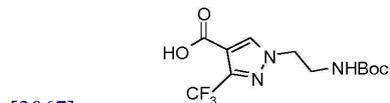


[3063] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(60 ml) 및 물(30 ml) 중의 에틸 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(247)(1 g, 2.58 mmol, 80% 순도) 및 LiOH(0.37 g, 15.49 mmol)를 70°C에서 반응시켜 표제 화합물(0.417 g, 52%, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3064] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.02 (s, 1H), 6.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

[3065] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 284.05 [M+H]⁺

[3066] 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(251)

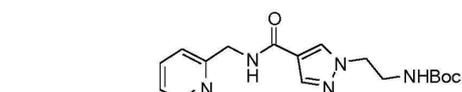


[3068] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(25 ml/8 ml) 중의 LiOH(0.241 g, 10.08 mmol) 및 에틸 1-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}에틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(248)(89%, 1.18 g, 2.99 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.54 g, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3069] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.03 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.36 - 4.18 (br m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

[3070] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 346.1 [M+Na]⁺

[3071] *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)카바메이트(252)

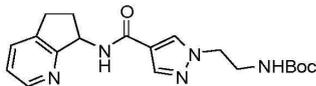


[3073] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 1-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카복실산(**249**)(0.50 g, 1.96 mmol), 1-(피리딘-2-일)메탄아민(0.30 ml, 2.94 mmol), DIPEA(1.0 ml, 5.88 mmol) 및 HATU(1.12 g, 2.94 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(3:2 EtOAc/헥산 및 100% EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.647 g, 56%, 59% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3074] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.68 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

[3075] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 346.3 [M+H]⁺

[3076] *tert*-부틸 N-{2-[4-((5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일)-1H-피라졸-1-일]에틸}카바메이트(**253**)



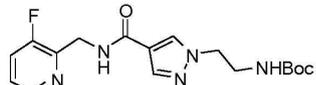
[3077]

[3078] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(15 ml) 중의 1-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카복실산(**249**)(0.7 g, 2.74 mmol), 5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-아민 디하이드로클로라이드(0.7 g, 4.11 mmol), DIPEA(1.4 ml, 8.23 mmol) 및 HATU(1.56 g, 4.11 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(80-100% EtOAc/헥산의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.709 g, 70%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3079] ¹H-NMR (MeOD-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (dt, J = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 2.66 (ddt, J = 11.3, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

[3080] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 372.1 [M+H]⁺

[3081] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1H-피라졸-1-일]에틸}카바메이트(**254**)



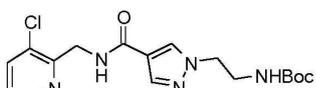
[3082]

[3083] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(7 ml) 중의 1-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카복실산(**249**)(0.35 g, 1.3 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(0.46 g, 1.95 mmol), DIPEA(1.13 ml, 6.51 mmol) 및 HATU(0.74 g, 1.95 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.4 g, 82%)을 오렌지색 발포체로 수득하였다.

[3084] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.78 (dd, J = 4.4 and 1.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

[3085] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 364.40 [M+H]⁺

[3086] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-클로로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1H-피라졸-1-일]에틸}카바메이트(**255**)



[3087]

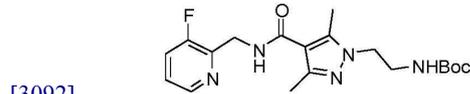
[3088] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(15 ml) 중의 1-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카복실산(**249**)(0.7 g, 2.74 mmol), (3-클로로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(0.89 g, 4.11 mmol), DIPEA(2.39 ml, 13.71 mmol) 및 HATU(1.56 g, 4.11 mmol)를 상온에서 24시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% MeOH/EtOAc의 구배로 용출) 후 표제 화합물(0.79 g, 76%)을 점성 갈색 오일로서 수득하였

다. 오일은 방치시 응고된다.

[3089] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.48 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.78 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.59 (app q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)

[3090] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 380.4 [M+H]⁺

[3091] *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]카바메이트(256)

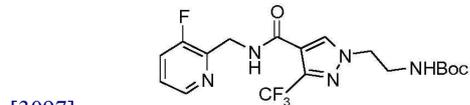


[3093] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(15 ml) 및 DMF(3 ml) 중의 1-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산(250)(0.42 g, 1.33 mmol, 90% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.47 g, 2.0 mmol), DIPEA(1.16 ml, 6.67 mmol) 및 HATU(0.76 g, 2.0 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 60-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.40 g, 77%)을 무색 유리질 고체로서 수득하였다.

[3094] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): d[ppm]= 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

[3095] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 392.1 [M+H]⁺

[3096] *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸]카바메이트(257)

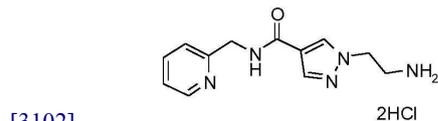


[3098] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 및 THF(15 ml) 중의 1-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(251)(90%, 0.54 g, 1.53 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.23 g, 1.8 mmol), DIPEA(0.87 ml, 5.01 mmol) 및 HATU(0.57 g, 1.5 mmol)를 상온에서 72시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.646 g, 65%)을 수득하였다.

[3099] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.40 - 8.35 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 4.80 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (app q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)

[3100] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 432.1 [M+H]⁺

[3101] 1-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(258)



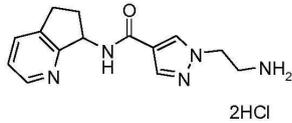
[3103] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(6.5 ml) 중의 12M HCl(6.5 ml) 및 *tert*-부틸 N-(2-{4-[(피리딘-2-일메틸]카바모일]-1H-피라졸-1-일)에틸}카바메이트(252)(0.647 g, 1.11 mmol, 59% 순도)를 상온에서 2.5시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.513 g, 정량적)을 담황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3104] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 9.16 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (s,

1H), 7.80 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 3H)

[3105] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 246 [M+H]^+$

[3106] 1-(2-아미노에틸)-N-({5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (259)



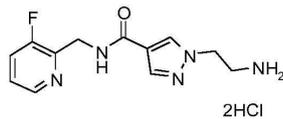
[3107]

[3108] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 12M HCl(3.2 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-[4-({5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일]에틸]카바메이트(253)(0.709 g, 1.909 mmol)를 상온에서 20시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.745 g, 정량적)을 회색 고체로서 수득하였다.

[3109] 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): d[ppm]= 8.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.7, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.18 (dt, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H)

[3110] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 272.05 [M+H]^+$

[3111] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(260)



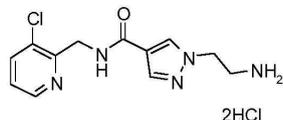
[3112]

[3113] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 12M HCl(3.67 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-피라졸-1-일]에틸]카바메이트(254)(0.4 g, 1.1 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜, 표제 화합물(0.38 g, 정량적)을 크림색 발포체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3114] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (br s, 3H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (app h, J = 5.7 Hz, 2H)

[3115] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 264.05 [M+H]^+$

[3116] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(261)



[3117]

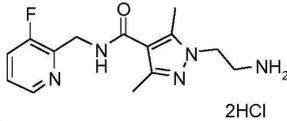
[3118] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(6.5 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-피라졸-1-일]에틸]카바메이트(255)(0.79 g, 1.97 mmol)를 상온에서 25시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.7 g, 95%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3119] 1H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.69 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H)

[3120] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 279.9 [M+H]^+$

[3121] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드

드(262)



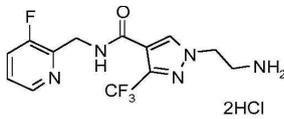
[3122]

[3123] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]카바메이트(256)(0.4 g, 1.02 mmol) 및 12M HCl(1.7 ml)를 반응시켜 표제 화합물(0.399 g, 93% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3124] 1H-NMR (메탄올-d₄, 500MHz): d[ppm]= 8.64 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 4.86 - 4.85 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

[3125] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 292 [M+H]⁺

[3126] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(263)



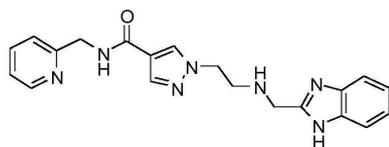
[3127]

[3128] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 12M HCl(2.1 ml) 및 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸]카바메이트(257)(80%, 0.68 g, 1.26 mmol)를 상온에서 17시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.588 g, 93.4%)을 핑크색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3129] 1H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.23 (s, 3H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 7H)

[3130] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 332.2 [M+H]⁺

[3131] 1-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 92)



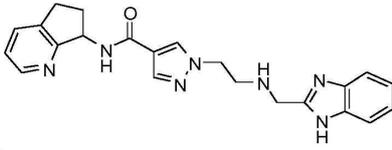
[3132]

[3133] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(7 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(258)(256 mg, 0.805 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(129 mg, 0.885 mmol) 및 DIPEA(0.70 ml, 4.02 mmol)를 상온에서 65시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(46 mg, 1.21 mmol)를 가하여, prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(58 mg, 19%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3134] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H)

[3135] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 376.2 [M+H]⁺

[3136] 1-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 132)



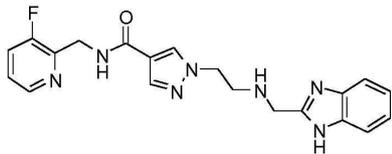
[3137]

[3138] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(6 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**259**)(150 mg, 0.38 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(67 mg, 0.46 mmol) 및 DIPEA(0.267 ml, 1.53 mmol)를 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(22 mg, 0.57 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(23 mg, 15%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3139] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)

[3140] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 402.1 [M+H]⁺

[3141] 1-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 (실시에 화합물 145)



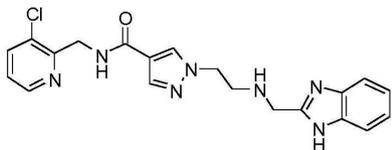
[3142]

[3143] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(8 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**260**)(200 mg, 0.59 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(104 mg, 0.71 mmol) 및 DIPEA(0.41 ml, 2.38 mmol)를 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(32.7 mg, 0.87 mmol)를 가하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(91 mg, 40%)을 무색 필름으로서 수득하였다.

[3144] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (br s, 1H), 8.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 2.96 (app br s, 2H)

[3145] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 394.1 [M+H]⁺

[3146] 1-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 (실시에 화합물 138)



[3147]

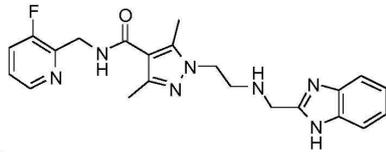
[3148] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(8 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**261**)(200 mg, 0.54 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(94.5 mg, 0.65 mmol) 및 DIPEA(0.38 ml, 2.16 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(30.6 mg, 0.81 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(127 mg, 56%)을 담녹색 발포체로서 수득하였다.

[3149] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (br m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.08

(m, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H)

[3150] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 410.2 [M+H]^+$

[3151] 1-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 142)



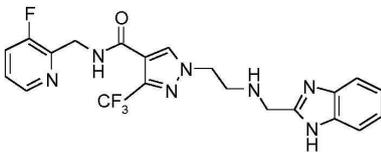
[3152]

[3153] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(7 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**262**)(150 mg, 0.384 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(73 mg, 0.499 mmol), DIPEA(0.268 ml, 1.537 mmol) 및 MgSO₄(100 mg)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(22 mg, 0.576 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(14 mg, 9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3154] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

[3155] HPLCMS(방법 D): $[m/z]: 422.3 [M+H]^+$

[3156] 1-(2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 156)



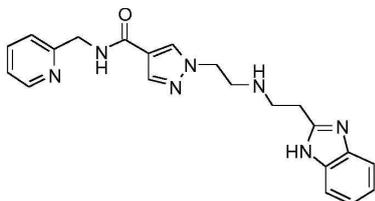
[3157]

[3158] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**263**)(81%, 100 mg, 0.20 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(35 mg, 0.24 mmol) 및 DIPEA(0.14 ml, 0.8 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(22 mg, 0.6 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(12 mg, 13%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3159] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.12 (t, 2H), 4.71 - 4.45 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (s, 2H)

[3160] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 462.1 [M+H]^+$

[3161] 1-(2-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 109)



[3162]

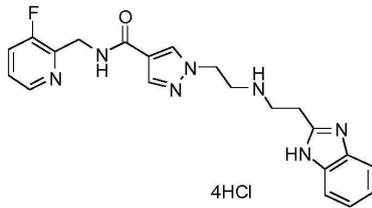
[3163] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(7.5 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-

4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**258**)(250 mg, 0.79 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸 하이드로클로라이드(340 mg, 1.58 mmol) 및 DIPEA(2.1 ml, 11.8 mmol)를 상온에서 6일 동안 반응시켜, prep-HPLC, 이후 4:6 EtOAc/헵탄 내지 100% EtOAc 다음 20% MeOH: 80% DCM를 사용하는 (KP-NH) 섬광 컬럼 크로마토그래피 이후 prep-HPLC(MeCN/Water, 2 mM NH₄HCO₃)로 정제 후 표제 화합물(17 mg, 5%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3164] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 12.10 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.91 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H)

[3165] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 390.2 [M+H]⁺

[3166] 1-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 테트라하이드로클로라이드(실시에 화합물 111)

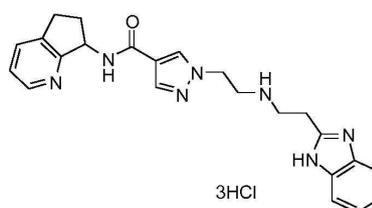


[3167] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(15 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**260**)(0.7 g, 2.08 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸(0.451 g, 2.499 mmol) 및 DIPEA(5.4 ml, 31.23 mmol)를 30°C에서 6일 동안 반응시켜, 실리카 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-40% MeOH/EtOAc의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 생성물을 유리 염기(63 mg)로서 수득하였다. 유리 염기 생성물을 상온에서 2시간 동안 MeOH(3 ml) 및 12M HCl(2 ml)에 용해시켜 표제 화합물(65 mg, 5.6%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3169] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ[ppm]= 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 3H), 7.63 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 6H)

[3170] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 408.2 [M+H]⁺

[3171] 1-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1H-피라졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 131)

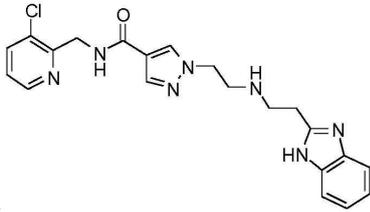


[3172] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(3 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**259**)(0.2 g, 0.51 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸 하이드로클로라이드(0.13 g, 0.61 mmol) 및 DIPEA(0.44 ml, 2.55 mmol)를 상온에서 72시간 동안 반응시킨 다음, 40°C에서 21시간 동안 가열하여, basic prep-HPLC로 정제 후 유리 염기 생성물(55 mg)을 수득하였다. 그 다음, 유리 염기 생성물을 상온에서 2시간 동안 MeOH(3 ml) 및 12M HCl(0.5 ml)에 용해시켜 표제 화합물(0.049 g, 18%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3174] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ[ppm]= 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 5.80 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 6H), 3.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H)

[3175] HPLCMS(방법 B): $[m/z]: 416.1 [M+H]^+$

[3176] 1-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 144)



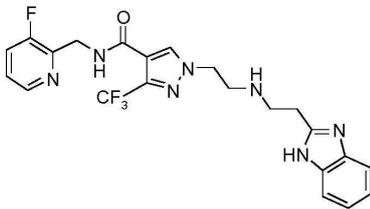
[3177]

[3178] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(7 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-클로로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**261**)(0.45 g, 1.28 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸(0.28 g, 1.53 mmol) 및 DIPEA(3.3 ml, 19.14 mmol)를 상온에서 66시간 동안 반응시킨 다음, 40°C로 90시간 동안 가열하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(112 mg, 21%)을 무색 필름으로서 수득하였다.

[3179] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.10 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.38 (br m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 4H), 2.93 - 2.89 (m, 2H)

[3180] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 424.1 [M+H]^+$

[3181] 1-(2-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 162)



[3182]

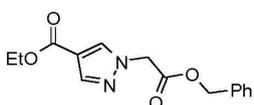
[3183] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(5 ml) 중의 DBU(62.94 μl, 0.42 mmol), 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(**263**)(81%, 140 mg, 0.28 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(52.84 mg, 0.27 mmol)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜 잔사(0.160 g)를 모노:비스-알킬화(1:1) 부가물의 혼합물로서 수득하였다.

[3184] 잔사를 AcOH(4 ml)에 용해시켰다. 철(0.03 g)을 가하고, 반응물을 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물(5 ml)로 희석하였다. 혼합물을 아이스 베스 중에서 냉각하고, 10M NaOH를 사용하여 pH 12로 염기성화하였다. 물(10 ml)을 가하고, 혼합물을 CHCl₃:IPA(4:1, 4×30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(5-10% MeOH/DCM 이후 MeOH/DCM 중의 0-10% 7N NHB의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(19 mg, 13.9%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3185] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.11 (br s, 1H), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (br m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (br m, 2H), 4.59 - 4.55 (m, 2H), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.94 - 2.89 (m, 2H)

[3186] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 476.2 [M+H]^+$

[3187] 에틸 1-[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]-1H-피라졸-4-카복실레이트(**268**)



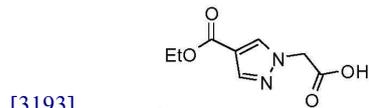
[3188]

[3189] 벤질 브로모아세테이트(2.82 ml, 18 mmol)를 DMF(20 ml) 중의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(2.3 g, 16 mmol) 및 K₂CO₃(3.4 g, 25 mmol)의 빙냉 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 상온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르(100 ml)로 희석하고, 물(2×40 ml) 및 염수(5×20 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-100% DCM/헵탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.57 g, 33%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3190] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3191] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 288.95 [M+H]⁺

[3192] 2-[4-(에톡시카보닐)-1H-피라졸-1-일]아세트산(269)

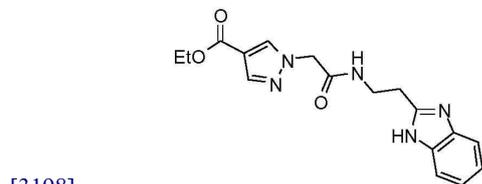


[3194] EtOH(50 ml) 중의 에틸 1-[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]-1H-피라졸-4-카복실레이트(268)(1.57 g, 5.44 mmol) 및 탄소상 팔라듐(10 중량%, 0.590 g, 0.55 mol)의 현탁액을 수소 대기하에 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 잔사를 MeOH로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시켜 표제 화합물(0.99 mg, 92%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3195] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3196] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 198.9 [M+H]⁺

[3197] 에틸 1-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바모일)메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(270)

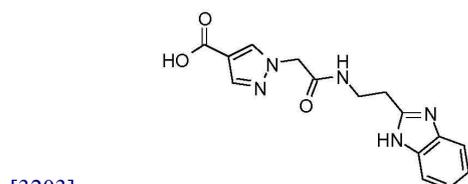


[3199] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(30 ml) 중의 HATU(1.1 g, 2.88 mmol), 2-[4-(에톡시카보닐)-1H-피라졸-1-일]아세트산(269)(0.476 g, 2.4 mmol), 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에탄-1-아민 디하이드로클로라이드(0.62 g, 2.64 mmol) 및 DIPEA(1.67 ml, 9.61 mmol)를 상온에서 2시간 동안 반응시켜, 섬광 크로마토그래피(0-8% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.676 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3200] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.9 Hz, 3H), 3.39 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3201] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 342.1 [M+H]⁺

[3202] 1-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바모일)메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(271)

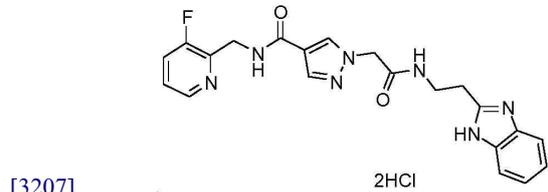


[3204] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(30 ml/4 ml) 중의 에틸 1-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바모일)메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(270)(667 mg, 1.95 mmol) 및 LiOH(140 mg, 5.85 mmol)를 상온에서 16시간

동안 반응시켜 조 표제 화합물(420 mg)을 백색 잔사로서 수득하였다.

[3205] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 314 [M+H]^+$

[3206] 1-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바모일)메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복시아미드 디하이드로클로라이드(실시에 화합물 117)



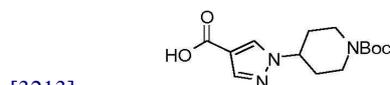
[3207] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(10 ml) 및 DMF(2ml) 중의 조 1-([2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]카바모일)메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(271)(200 mg), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(140 mg, 0.7 mmol), DIPEA(0.44 ml, 2.55 mmol) 및 HATU(290 mg, 0.76 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물을 유리 염기로서 수득하였다. 유리 염기를 MeOH(5 ml) 중의 12M HCl(1 ml)로 처리 후 디(di) HCl 염(28 mg, 9%)으로 전환시켰다.

[3209] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ [ppm]= 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H), 7.67 (dt, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.79 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

[3210] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 422.2 [M+H]^+$

[3211] 위의 일반 도식 15:

[3212] 1-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1H-피라졸-4-카복실산(272)

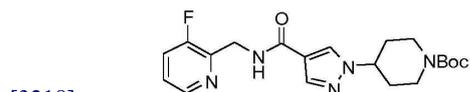


[3214] DMF(5ml) 중의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(0.2 g, 1.427 mmol), *tert*-부틸 4-[(메틸설포닐)옥시]피페리딘-1-카복실레이트(0.362 g, 1.296 mmol)를 5분 동안 교반하였다. 반응을 0°C로 냉각시키고, NaH(0.234 g, 5.85 mmol)를 조금씩 가하였다. 일단 기체 방출이 정지되면, 반응을 50°C로 26시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물(15 ml)로 퀀칭시키고, 증발하여 건조하였다. 물(40 ml)을 가하고, 수성 층을 EtOAc(3×15 ml)으로 추출하였다. 수성 층을 포화 KHSO₄로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc(4×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.331 g, 79%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3215] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.79 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

[3216] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 318.0 [M+Na]^+$

[3217] *tert*-부틸 4-(4-([3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(273)



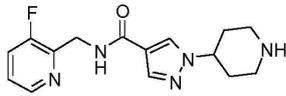
[3219] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, THF(15 ml) 및 DMF(3 ml) 중의 1-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1H-피라졸-4-카복실산(272)(301 mg, 1.02 mmol), 3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(358 mg, 1.53 mmol), DIPEA(0.8 ml), HATU(581 mg, 1.53 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(315 mg, 65%)을 유리질 고체로서 수득하였다.

[3220] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 8.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6 and 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 4.44

- 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.74 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

[3221] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 404.1 $[M+H]^+$

[3222] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(274)



2HCl

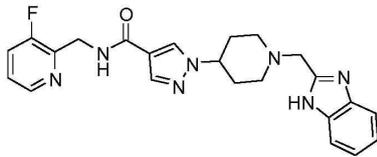
[3223]

[3224] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(4 ml) 중의 12M HCl(1.1 ml) 및 *tert*-부틸 4-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(273)(315 mg, 0.664 mmol)를 35°C에서 16시간 동안 반응시켜 표제 화합물(277 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3225] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 8.11 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 13.1, 3.4 Hz, 2H), 3.22 (td, J = 12.8, 3.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 4H)

[3226] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 304 $[M+H]^+$

[3227] 1-[1-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드 (실시예 화합물 150)



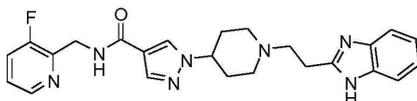
[3228]

[3229] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, DMF(2 ml) 중의 2-(클로로메틸)-1H-벤즈이미다졸(71 mg, 0.424 mmol), N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복스아미드(274)(99 mg, 0.326 mmol) 및 DIPEA(0.171 ml, 0.98 mmol)를 30°C에서 16시간 동안 반응시켜, basic prep-HPLC, 이후 추가로 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(21 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3230] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.28 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 4.58 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 4H)

[3231] HPLCMS(방법 D): $[m/z]$: 434.3 $[M+H]^+$

[3232] 1-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]피페리딘-4-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 198)



[3233]

[3234] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 DBU(0.28 ml, 1.89 mmol), N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(274)(248 mg, 0.47 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(154 mg, 0.8 mmol)를 상온에서 17시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-25% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 필요 중간체(200 mg, 82%)를 수득하여 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

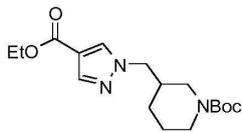
[3235] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 496.1 [M+H]^+$

[3236] 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(87 mg, 1.56 mmol)로 80°C에서 1.5시간 동안 추가로 처리하여, 0 내지 20% MeOH/DCM으로 용출시키는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(72 mg, 33%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3237] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H)

[3238] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 448.3 [M+H]^+$

[3239] ***tert*-부틸 3-([4-(에톡시카보닐)-1H-피라졸-1-일]메틸)피페리딘-1-카복실레이트(275)**

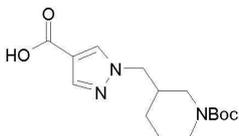


[3240]

[3241] 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(334 mg, 2.38 mmol), *tert*-부틸 3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(667 mg, 3.1 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.25 g, 4.8 mmol)을 THF(30 ml)에 용해시키고, 얼음물 베스에서 냉각시켰다. DIAD(0.94 ml, 4.8 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 교반하는 한편, 상온으로 18시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(80 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml) 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 0-40% EtOAc/헵탄의 구배 용출을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 조 표제 화합물(2.23 g) 무색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3242] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 338.15 [M+H]^+$

[3243] **1-([1-((*tert*-부톡시)카보닐)피페리딘-3-일]메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(276)**

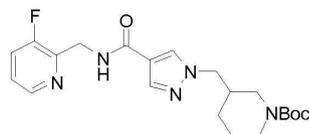


[3244]

[3245] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-([4-(에톡시카보닐)-1H-피라졸-1-일]메틸)피페리딘-1-카복실레이트(275)(2.23 g, 4.69 mmol, 71% 순도) 및 LiOH(1.12 g, 0.05 mol)를 반응시켜 조 생성물(638mg, 16%, 38% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3246] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 310.05 [M+H]^+$

[3247] ***tert*-부틸 3-([4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일]-1H-피라졸-1-일)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(277)**

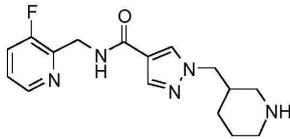


[3248]

[3249] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, THF(40ml) 및 DMF(5ml) 중의 1-([1-((*tert*-부톡시)카보닐)피페리딘-3-일]메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(276)(0.638 g, 2.06 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.451 g, 2.27 mmol), DIPEA(1.26 ml, 7.2 mmol) 및 HATU(1.18 g, 3.1 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄 이후 4-8% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 조 표제 화합물(0.348g, 32%, 79%순도)을 흡습성 황색 고체로서 수득하였다.

[3250] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 418.15 $[M+H]^+$

[3251] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(278)



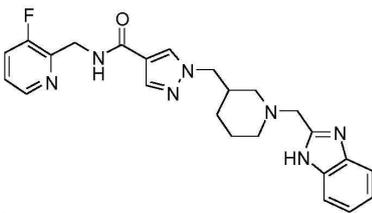
[3252]

[3253] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, *tert*-부틸 3-[(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1H-피라졸-1-일)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(277)(348 mg, 0.83 mmol) 및 12M HCl(0.69 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제한 후 표제 화합물(182 mg, 64%)을 유리 염기로서 수득하였다.

[3254] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): δ [ppm]= 8.36 (dt, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.18 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.81 (td, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 1H)

[3255] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 318.10 $[M+H]^+$

[3256] 1-[[1-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)피페리딘-3-일]메틸]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 153)



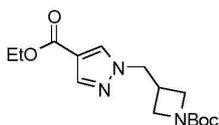
[3257]

[3258] 일반 절차 7을 사용하는 유사한 방식으로, DMF(8 ml) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-(피페리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카복사미드(278)(180 mg, 0.57 mmol), 2-(클로로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(189 mg, 1.13 mmol) 및 DIPEA(180 mg, 1.4 mmol)를 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(66 mg, 25%)을 수득하였다.

[3259] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm]= 12.20 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.75 (s, 0H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.67 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.96 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 1H)

[3260] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 448.3 $[M+H]^+$

[3261] 에틸 1-((1-((*tert*-부톡시)카보닐)아제티딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(279)



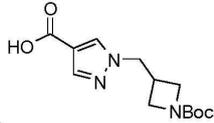
[3262]

[3263] DMF(10ml) 중의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(0.55 g, 3.92 mmol), *tert*-부틸 3-(브로모메틸)아제티딘-1-카복실레이트(0.982 g, 3.92 mmol) 및 탄산칼륨(1.08 g, 8 mmol)을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(4×50 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1.33 g)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[3264] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.06 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3265] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 310.15 [M+H]⁺

[3266] 1-({1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(280)



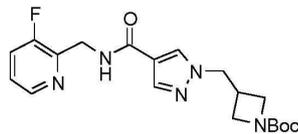
[3267]

[3268] 일반 절차 5를 사용하는 유사한 방식으로, THF(30 ml) 및 물(30 ml) 중의 LiOH(2.06 g, 86 mmol) 및 에틸 1-({1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(279)(1.33 g, 4.3 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(1.02 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3269] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 12.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.07 - 2.89 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

[3270] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 304.05 [M+Na]⁺

[3271] *tert*-부틸 3-[(4-{{(3-플루오로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1H-피라졸-1-일}메틸]아제티딘-1-카복실레이트(281)



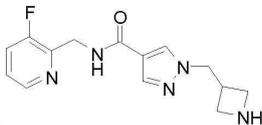
[3272]

[3273] 일반 절차 6을 사용하는 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 1-({1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}메틸)-1H-피라졸-4-카복실산(280)(500 mg, 1.78 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(389 mg, 1.96 mmol), DIPEA(1.1 ml, 6 mmol) 및 HATU(740 mg, 2 mmol)를 반응시켜, 50 내지 100% EtOAc/헵탄 이후 0 내지 10% MeOH/EtOAc의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(624 mg, 89%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3274] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.32 (dt, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.66 (dt, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)

[3275] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 390.1 [M+H]⁺

[3276] 1-(아제티딘-3-일메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드(282)



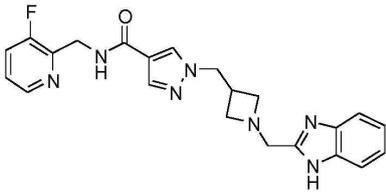
[3277]

[3278] 일반 절차 2를 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-[(4-{{(3-플루오로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1H-피라졸-1-일}메틸]아제티딘-1-카복실레이트(281)(624 mg, 1.6 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제한 후 유리 염기 표제 화합물(248 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3279] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H)

[3280] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 290 [M+H]⁺

[3281] 1-([1-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아제티딘-3-일]메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드[실시예 화합물 187]



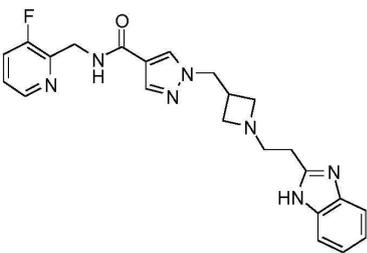
[3282]

[3283] 일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 1-(아제티딘-3-일메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드(281)(50 mg, 0.17 mmol), 1H-벤즈이미다졸-2-카르보알데히드(37.9 mg, 0.26 mmol), DIPEA(0.06 ml, 0.34 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(7 mg, 0.17 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(32 mg, 43%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3284] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.08 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 10.1, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H)

[3285] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 420.1 [M+H]⁺

[3286] 1-({1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드[실시예 화합물 192]



[3287]

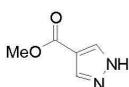
[3288] 일반 절차 8을 사용하는 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 1-(아제티딘-3-일메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복스아미드(281)(200 mg, 0.69 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(139.5 mg, 0.73 mmol) 및 DBU(0.12 ml, 0.83 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(130 mg)과 추가로 반응시켰다. basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(67 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3289] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.36 (dt, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (ddd, J = 9.8, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.73 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.00 (dq, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 4H)

[3290] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 434.2 [M+H]⁺

[3291] 위의 일반 도식 16

[3292] 메틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(282)



[3293]

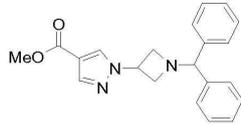
[3294] MeOH(200 ml) 중의 1H-피라졸-4-카복실산(20 g, 178.4 mmol) 및 황산(39.65 ml)을 70°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 수성 NaOH 용액을 가하여 pH를 ~6으로 조절

하였다. 수성 층을 EtOAc(3×200 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(18.5 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3295] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

[3296] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 126.85 [M+H]⁺

[3297] 메틸 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복실레이트(283)



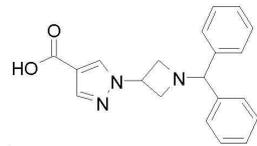
[3298]

[3299] DMF(70ml) 중의 메틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(282)(3.34 g, 26.48 mmol), 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일 메탄 설포네이트(10.93 g, 34.43 mmol) 및 탄산칼륨(10.98 g, 79 mmol)의 현탁액을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물(150 ml)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3×150 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수(5×100 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 플러그(~15 g)(10-20% EtOAc/헵탄으로 용출)를 통하여 플러싱하고, 용출액을 진공하에 증발시키고, EtOAc/헵탄으로부터 침전시킨 후 표제 화합물(4.03 g, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3300] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.36 - 7.17 (m, 6H), 4.98 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H)

[3301] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 348.10 [M+H]⁺

[3302] 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복실산(284)



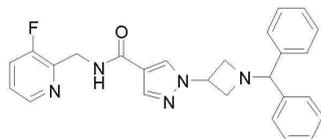
[3303]

[3304] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF/물(20 ml/20 ml) 중의 메틸 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복실레이트(283)(2.1 g, 6.04 mmol) 및 LiOH(1.45 g, 60 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(1.95 g, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3305] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 4H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 5.65 - 5.55 (m, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H)

[3306] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 334.1 [M+H]⁺

[3307] 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(285)



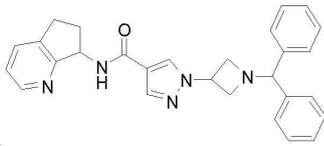
[3308]

[3309] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(50 ml) 및 DMF(10 ml) 중의 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복실산(284)(1.18 g, 2.46 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.587 g, 2.95 mmol), DIPEA(1.71 ml, 9.82 mmol) 및 HATU(1.21 g, 3.19 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(60-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.06g, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3310] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.04 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 3H), 3.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H)

[3311] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 442.15 [M+H]^+$

[3312] N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복사미드(286)

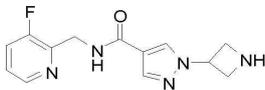


[3313]

[3314] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복실산(284)(500 mg, 1.5 mmol), 5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-아민 디하이드로클로라이드(404 mg, 1.95 mmol), DIPEA(0.86 ml, 5 mmol) 및 HATU(0.74 g, 2 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(949 mg)을 백색 잔사로서 수득하였고 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3315] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 450.15 [M+H]^+$

[3316] 1-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(287)



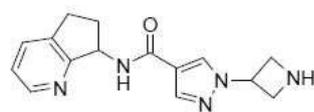
[3317]

[3318] 1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(285)(1.06 g, 2.01 mmol) 및 Pd/C(10%)(0.20 g, 0.201 mmol)을 EtOH(11 ml)에 현탁시켰다. EtOH(11 ml) 중의 TEA(0.849 ml, 6.04 mmol)과 포름산(0.228 ml, 6.04 mmol)의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 잔사를 MeOH(10 ml)로 린싱하였다. 여액을 진공하에 증발시켜 조 물질을 수득하였다. SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 세척하고, 7N 암모니아/MeOH로 용출시켜 정제한 후, 표제 화합물(0.354 g, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3319] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): $d[ppm] = 8.57 (t, J = 5.6 \text{ Hz}, 1H), 8.37 (d, J = 4.6 \text{ Hz}, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 4.3 \text{ Hz}, 1H), 5.18 (p, J = 7.3 \text{ Hz}, 1H), 4.58 (dd, J = 5.6, 1.4 \text{ Hz}, 2H), 3.84 (t, J = 7.7 \text{ Hz}, 2H), 3.73 (t, J = 8.1 \text{ Hz}, 2H)$

[3320] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 276.1 [M+H]^+$

[3321] 1-(아제티딘-3-일)-N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1H-피라졸-4-카복사미드(288)



[3322]

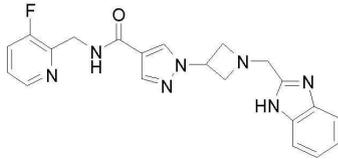
[3323] 조 N-(5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)-1-[1-(디페닐메틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸-4-카복사미드(286)(949 mg) 및 팔라듐(탄소상 10 중량%, 0.12 g, 0.11 mmol)을 EtOH(20 ml)에 현탁시켰다. EtOH(20 ml) 중의 TEA(454 μ l, 3 mmol) 및 포름산(125 μ l, 3 mmol)을 가하고, 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통하여 여과하였다. 잔사를 MeOH로 린싱하고, 합한 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 소량의 MeOH에 용해시키고, SCX-2 카트리지를 통과시키고, DCM 및 MeOH로 린싱하고, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제하였다. 염기성 용출물을 증발시켜 표제 화합물(342 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3324] 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): $d[ppm] = 8.40 - 8.34 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 \text{ Hz}, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 2.98 (ddd, J = 16.0, 8.9, 3.0 \text{ Hz}, 1H), 2.86 (dt, J = 16.0, 8.3 \text{ Hz}, 2H), 2.47 (dd, J = 6.5, 4.8 \text{ Hz}, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H)$

[3325] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 284.05 [M+H]^+$

[3326] 1-[1-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아제티딘-3-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드

[실시예 화합물 136]



[3327]

[3328]

일반 절차 3을 사용하는 유사한 방식으로, MeOH(8 ml) 중의 1-(아세트딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(**287**)(196 mg, 0.71 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카르알데히드(125 mg, 0.85 mmol) 및 MgSO₄(100 mg)를 상온에서 3일 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(81 mg, 2.1 mmol)를 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(82 mg, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3329]

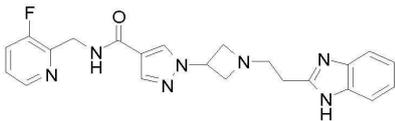
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.32 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.0, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H)

[3330]

HPLCMS(방법 C): [m/z]: 406.2 [M+H]⁺

[3331]

1-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아세트딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 167)



[3332]

[3333]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(12 ml) 중의 1-(아세트딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-카복사미드(**287**)(364 mg, 1.32 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(254 mg, 1.32 mmol) 및 DBU(0.197 ml, 1.32 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득한 다음, 이를 AcOH(8 ml) 및 철 분말(62 mg)로 처리하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(104 mg, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3334]

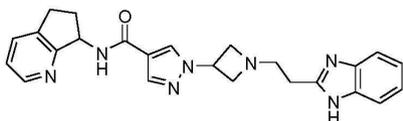
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.15 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 4.98 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

[3335]

HPLCMS(방법 D): [m/z]: 420.3 [M+H]⁺

[3336]

1-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아세트딘-3-일)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1H-피라졸-4-카복사미드(실시예 화합물 191)



[3337]

[3338]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(10 ml) 중의 1-(아세트딘-3-일)-N-{5H,6H,7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}-1H-피라졸-4-카복사미드(**288**)(342 mg, 1.21 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(244 mg, 1.27 mmol) 및 DBU(0.22 ml, 1.5 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(170 mg, 3 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(145mg, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3339]

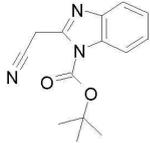
¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.56 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.86 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.11 - 3.07 (m,

3H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)

[3340] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 428.2 [M+H]^+$

[3341] 위의 일반 도식 18:

[3342] *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(296)



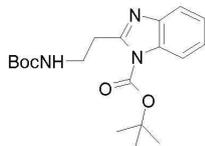
[3343]

[3344] 2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)아세트니트릴(1 g, 6.36 mmol) 및 TEA(887 μ l, 6.36 mmol)를 THF(20 ml)에 용해시키고, Boc 무수물(1.64 g, 7.51 mmol)을 가하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 1M HCl(aq)(50 ml), 포화 NaHCO₃(aq)(50 ml) 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 10-30% EtOAc/헥탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(923 mg, 56%)을 오렌지색 고체로서 수득한 다음 DCM/헥탄과 분쇄하였다.

[3345] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.77 (s, 9H)

[3346] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 158.35 [M+H-Boc]^+$

[3347] *tert*-부틸 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(297)



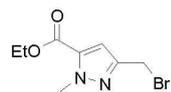
[3348]

[3349] EtOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(296)(597 mg, 2.32 mmol), TEA(258 mg, 2.55 mmol), Boc₂O(557 mg, 2.55 mmol) 및 Pd(탄소상 10 중량%, 247 mg, 0.23 mmol)의 현탁액을 수소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 잔사를 MeOH 및 MeOH 중의 7N 암모니아로 린싱하였다. 합한 여액을 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-60% EtOAc/헥탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(748 mg, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3350] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.76 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.73 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)

[3351] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 362.1 [M+H]^+$

[3352] 에틸 3-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(298)



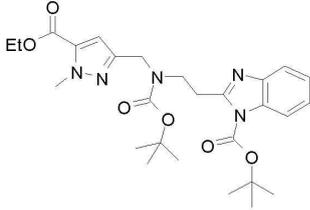
[3353]

[3354] DCE(10 ml) 중의 에틸 1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(433 mg, 2.57 mmol), NBS(0.623 g, 3.5 mmol) 및 AIBN(40 mg)을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-10% Et₂O/헥탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(419 mg, 66%)을 백색 왁스 상 고체로서 수득하였다.

[3355] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 6.90 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 4.18 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3356] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 246.75 / 248.75 [M+H]^+$

[3357] *tert*-부틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐)([5-(에톡시카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]메틸)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(299)



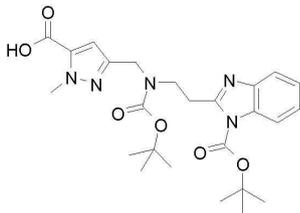
[3358]

[3359] THF(5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(298)(263 mg, 0.73 mmol)를 얼음/물 배스(bath) 중에서 냉각시켰다. NaBH₄(미네랄 오일 중 60%, 60 mg, 1.5 mmol)를 가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. THF(2 ml) 중의 에틸 3-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(297)(90 mg, 0.36 mmol)를 가하고, 혼합물을 상온으로 가온시키고, 10분 동안 교반하였다. 물을 적가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 물로 추가로 희석하고, DCM(3×20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 용출 구배 0-80% EtOAc/헵탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(126 mg, 66%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3360] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $d[ppm] = 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)$

[3361] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 528.2 [M+H]^+$

[3362] 3-([*tert*-부톡시]카보닐)(2-(1-([*tert*-부톡시]카보닐)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실산(300)

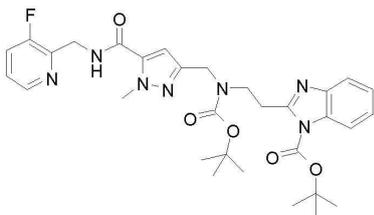


[3363]

[3364] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(5 ml) 및 물(5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐)([5-(에톡시카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]메틸)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(299)(126 mg, 0.24 mmol) 및 LiOH(17mg, 0.72mmol)를 반응시켜 표제 화합물(152 mg)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[3365] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 500.15 [M+H]^+$

[3366] *tert*-부틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐)([5-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일]-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(301)



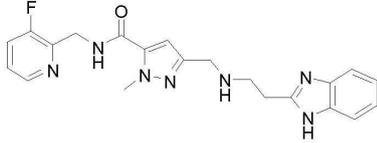
[3367]

[3368] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2-([*tert*-부톡시]카보닐)([5-(에톡시카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]메틸)아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(300)(130 mg, 0.26 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(57 mg, 0.29 mmol), DIPEA(150 μl, 0.86 mmol) 및

HATU(119 mg, 0.31 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(317 mg, 30% 순도)을 백색 고체로서 수득하고 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3369] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 608.2 $[M+H]^+$

[3370] 3-({[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}메틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드(실시에 화합물 220)



[3371]

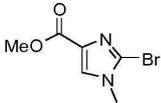
[3372] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2-({(*tert*-부톡시)카보닐}[(5-{{(3-플루오로피리딘-2-일)메틸}카바모일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]메틸]아미노)에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-1-카복실레이트(301)(30%, 317 mg, 0.16 mmol) 및 12M HCl(0.63 ml)을 60°C에서 15분 동안 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(44 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3373] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ [ppm]= 8.93 (m, 1H), 8.34 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 4H)

[3374] HPLCMS(방법 C): $[m/z]$: 408.1 $[M+H]^+$

[3375] 위의 일반 도식 19

[3376] 메틸 2-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(302)



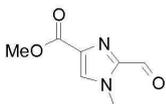
[3377]

[3378] THF(100ml) 중의 메틸 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(5 g, 46.38 mmol)의 교반 용액에 NBS(8.25 g, 46.38 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 잔사를 EtOAc(80 ml)에 용해시키고, 포화 Na₂S₂O₃(100 ml) 및 NaOH(50 ml)의 ~pH 12 용액으로 세척하였다. NaOH 용액을 1:4 IPA:CHCl₃(5×10 ml)을 사용하여 추출하고, 유기 층을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 0-100% EtOAc/헵탄의 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정제된 생성물을 수득하고 이를 NaOH(50 ml)의 pH~12 용액에 용해시키고, DCM을 사용하여 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(5.58 g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3379] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ [ppm]= 8.08 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)

[3380] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 218.8, 220.75 $[M+H]^+$

[3381] 메틸 2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(303)



[3382]

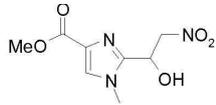
[3383] THF(1 ml) 중의 메틸 2-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(302)(200 mg, 0.91 mmol)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에 -40°C에서 THF(3.31 ml, 6.62 mmol) 중의 2M *i*PrMgCl을 적가하였다. 20분 후, 반응물을 -78°C로 냉각시키고, DMF(1.08 ml, 13.96 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온으로 가온시키고, 40분 후, 반응물을 포화 NaHCO₃(10 ml)로 퀀칭시키고, 이로부터 걸쭉한 백색 에멀전을 수득하였다. 생성물을 EtOAc(5×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 0-70% EtOAc/헵탄의 구배를 사용하는 실리카 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(128 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득

하였다.

[3384] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 9.74 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)

[3385] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 168.9 [M+H]⁺

[3386] **메틸 2-(1-하이드록시-2-니트로에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(304)**



[3387]

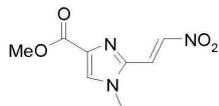
[3388] 메틸 2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(303)(523 mg, 1.47 mmol), MeOH(12 ml) 및 니트로메탄(78.9 μ l, 1.47 mmol)의 교반 용액에 1M NaOH 용액(12 ml)을 적가하고, 반응물을 실험 기간에 걸쳐 상온으로 가온시켰다.

[3389] 1시간 후, 용액을 2M HCl을 사용하여 ~pH 4로 산성화시키고, 농축하여 메탄올을 제거하였다. 수성 층을 1:4 IPA/CHCl₃(4×10 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 0-80% EtOAc/헥산의 구배를 사용하는 실리카 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물(165 mg, 36%)을 회백색 오일로서 수득하였다.

[3390] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 7.94 (s, 1H), 6.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 4.0 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 13.3, 9.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)

[3391] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 229.9 [M+H]⁺

[3392] **메틸 1-메틸-2-[(E)-2-니트로에틸]-1H-이미다졸-4-카복실레이트(305)**



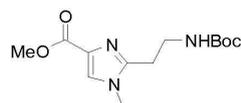
[3393]

[3394] 메틸 2-(1-하이드록시-2-니트로에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(304)(197 mg, 0.64 mmol) 및 아세트산 무수물(3.5 ml)의 교반 용액을 45°C로 가열하였다. 4시간 후, 반응물을 농축하여 황색 잔사를 수득하고 이를 포화 NaHCO₃(20 ml)와 EtOAc(20 ml) 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4×5 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 20-100% EtOAc/헥산의 구배를 사용하는 실리카 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 필요 생성물(97 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3395] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.19 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)

[3396] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 211.9 [M+H]⁺

[3397] **메틸 2-(2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(306)**

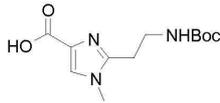


[3398]

[3399] 메틸 1-메틸-2-[(E)-2-니트로에틸]-1H-이미다졸-4-카복실레이트(305)(110mg, 0.44mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(386.5mg, 1.77mmol) 및 EtOH(5ml)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에 Pd/C(10%)(47.1mg, 0.04mmol)를 가하였다. 반응물을 N₂에 이어 H₂로 퍼징(x 3)시켰다. 48시간 후, 반응물을 메탄올(20ml)을 사용하여 유리 섬유지를 통하여 진공하에 여과하여 필터 케이크를 세척하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-8% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 정제된 생성물(75mg, 26%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3400] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 284 [M+H]⁺

[3401] 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산(307)

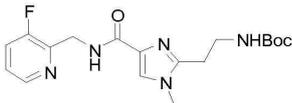


[3402]

[3403] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml) 및 물(10 ml) 중의 메틸 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(306)(0.5g, 0.79 mmol) 및 LiOH(0.19 g, 7.94 mmol)을 조 생성물 황색 고체로서(0.703 g, 정량적) 수득하였다.

[3404] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 270.05 [M+H]⁺

[3405] tert-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에틸]카바메이트(308)

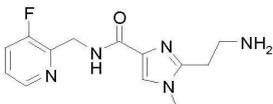


[3406]

[3407] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(20 ml) 및 DMF(5 ml) 중의 2-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산(307)(0.703 g, 0.79 mmol), HATU(0.604 g, 1.59 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.316 g, 1.58 mmol) 및 DIPEA(0.968 ml, 5.56 mmol)를 상온에서 3시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-9% MeOH/DCM의 구배로 용출) 후 표제 화합물(0.092 g, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3408] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 378.15 [M+H]⁺

[3409] 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드(309)

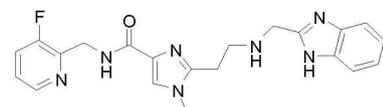


[3410]

[3411] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(4 ml) 중의 tert-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에틸]카바메이트(308)(94 mg, 0.25 mmol) 및 12M HCl(0.415 ml, 4.98 mmol)을 40 °C에서 2시간 동안 반응시켜, 7M NH₃/MeOH(x3)로 컬럼을 통하여 플러싱 후 생성물(9 mg, 13%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3412] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 278.05 [M+H]⁺

[3413] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드(실시예 화합물 210)



[3414]

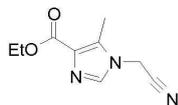
[3415] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(2 ml) 중의 2-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드(309)(9 mg, 0.032 mmol), 무수 MgSO₄ (150 mg), 1H-벤즈이미다졸-2-카브알데히드(6.2 mg, 0.042 mmol) 및 DIPEA(11.3 μl, 0.065 mmol)를 72시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(1.8 mg, 0.049 mmol)를 가하여, 0-50% MeOH/DCM의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(4.1 mg, 30%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3416] 1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

[3417] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 408.1 [M+H]^+$

[3418] 위의 일반 도식 20:

[3419] 에틸 1-(시아노메틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(310)



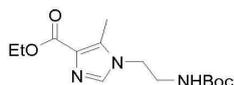
[3420]

[3421] DMF(10 ml) 중의 NaH(오일 중 60%)(0.856 g, 21.41 mmol)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에, 0℃에 DMF(25 ml) 중의 에틸 4-메틸-1H-이미다졸-5-카복실레이트(3 g, 19.46 mmol)의 용액을 적가하였다. 10분 후, 브로모아세트니트릴(1.63 ml, 23.35 mmol)을 용액에 적가하여 적색 혼합물을 수득하였다. 반응물을 상온으로 가온시켰다. 16시간 후, 반응물을 농축하고, 잔사를 포화 NaHCO₃(40 ml)으로 희석하였다. 용액을 EtOAc(6×20 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(4×15 ml)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 0-6% MeOH/DCM의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3g, 35%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3422] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 7.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3423] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 194 [M+H]^+$

[3424] 에틸 1-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(311)



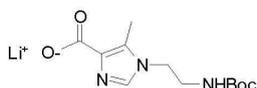
[3425]

[3426] 에틸 1-(시아노메틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(310)(0.72 g, 3.73 mmol), EtOH(20 ml), TEA(0.675 ml, 4.85 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(1.06 g, 4.85 mmol)의 N₂ 퍼징된 교반 용액에 상온에서 Pd/C(10%)(0.397 g, 0.37 mmol)를 가하였다. 반응물을 N₂(x3)에 이어서 H₂로 퍼징하였다. 16시간 후, 반응물을 유리 섬유지를 통하여 여과하고, 필터 케이크를 7M NH₃/MeOH(40 ml)로 세척하였다. 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 0-10% MeOH/DCM의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 필요 생성물(1.07 g, 84%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[3427] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ[ppm]= 7.53 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.37 - 1.32 (m, 9H), 1.28 - 1.23 (m, 3H)

[3428] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 298.1 [M+H]^+$

[3429] 리튬 1-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(312)

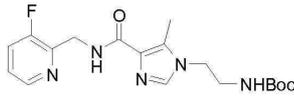


[3430]

[3431] 에틸 1-(2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(311)(1.07 g, 3.12 mmol), THF(35 ml) 및 물(10 ml)의 교반 용액에 LiOH(0.224 g, 9.36 mmol)를 가하고, 반응물을 50℃로 가열하였다. 24 시간 후, 반응물을 농축하여 생성물의 리튬 염(0.670 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3432] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 270.05 [M+H]^+$

[3433] *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸]카바메이트(313)



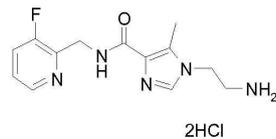
[3434]

[3435] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, 리튬 1-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(312)(0.670 g, 2.488 mmol), THF(30 ml), DMF(10 ml) 및 DIPEA(1.733 ml, 9.952 mmol)에 상온에서 HATU(1.419 g, 3.732 mmol) 및 (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(0.743 g, 3.732 mmol)를 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 NaHCO₃(100 ml)에 용해시키고 이를 EtOAc(6×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고(3×20 ml), MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고 이를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배를 사용하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배를 사용하는 kp-NH 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제하여 최종 생성물(0.320 g, 31%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3436] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz,) d[ppm]= 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.39 - 1.20 (m, 9H)

[3437] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 378.05 [M+H]⁺

[3438] 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드 (314)



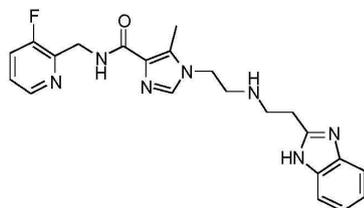
[3439]

[3440] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸]카바메이트(313)(0.320 g, 0.776 mmol)의 교반 용액에 상온에서 농축 HCl(1.293 ml, 15.52 mmol)을 가하고, 반응물을 50℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응물을 농축하여 필요 생성물(0.294 g, 정량적)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3441] ¹H-NMR (메탄올-d₄, 500 MHz): d[ppm]= 9.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)

[3442] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 277.95 [M+H]⁺

[3443] 1-(2-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드(실시에 화합물 219)



[3444]

[3445] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(20 ml) 중의 1-(2-아미노에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(314)(0.294 g, 0.77 mmol), DBU(0.347 ml, 2.33 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(0.332 g, 1.73 mmol)을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DMC 중의 0-3% MeOH)로 정제한 다음 AcOH(2 ml) 및 철 분말(0.041 g)과 반응시켜 basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.030 g, 30%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

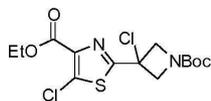
[3446] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.09 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.5 Hz,

1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H)

[3447] HPLCMS(방법 G): $[m/z]: 422.1 [M+H]^+$

[3448] 위의 일반 도식 21:

[3449] 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-클로로아제티딘-3-일}-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실레이트(321)



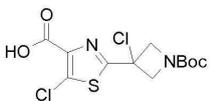
[3450]

[3451] 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-티아졸-4-카복실레이트(161)(1.15 g, 3.68 mmol) 및 헥사클로로에탄(0.83 g, 3 mmol)을 THF(40 ml)에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 2M NaHMDS(1.75 ml)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반 상태로 방치하였다. 추가의 2M NaHMDS(0.6 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 추가로 30분 동안 교반 상태로 방치하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(aq)로 퀀칭시키고, 상온으로 가온하고, 물로 희석하고, DCM(3×80 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 2개의 주요 성분들을 조 혼합물 중에서 확인하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(2-15% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(456 mg, 32%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[3452] 1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 4.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.37(q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[3453] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 402.9 [M+Na]^+$

[3454] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-클로로아제티딘-3-일}-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(322)



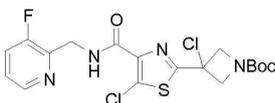
[3455]

[3456] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(5 ml)과 물(5 ml) 중의 에틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-클로로아제티딘-3-일}-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실레이트(321)(450 mg, 1.18 mmol) 및 LiOH(0.08 g, 4 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(461 mg)을 무색 오일로서 수득하고 이는 방치시 결정화되었다.

[3457] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 4.76 (dd, J = 9.6, 1.0 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 9.6, 1.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

[3458] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 378.85 [M+Na]^+$

[3459] *tert*-부틸 3-클로로-3-(5-클로로-4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(323)



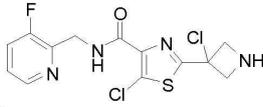
[3460]

[3461] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-클로로아제티딘-3-일}-5-클로로-1,3-티아졸-4-카복실산(322)(460 mg, 1.3 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(311 mg, 1.56 mmol), DIPEA(0.75 ml, 4 mmol) 및 HATU(0.59 g, 2 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(10-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출) 후 표제 화합물(479 mg, 80%)을 수득하였다.

[3462] 1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.34 (dt, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

[3463] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 460.95 [M+H]^+$

[3464] 5-클로로-2-(3-클로로아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(324)



[3465]

[3466] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-클로로-3-(5-클로로-4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(323)(479 mg, 1.04 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시켜 정제 후 표제 화합물(375 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3467] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 9.05 - 8.96 (m, 1H), 8.40 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 10.5 Hz, 2H)

[3468] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 360.8 [M+H]^+$

[3469] 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 209) 및 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-3-하이드록시아제티딘-3-일}-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 211)



[3470]

[3471] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(20 ml) 중의 5-클로로-2-(3-클로로아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(324)(375 mg, 1.04 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D)(219 mg, 1.14 mmol) 및 DBU(0.17 ml, 1.14 mmol)를 반응시켜 조 혼합물을 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(0.2 g)과 추가로 반응시켰다. basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(실시예 화합물 209)(60 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3472] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.14 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 5.9, 2.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 3.89 (ddd, J = 13.1, 7.4, 5.6 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H). 하나의 CH₂ 시그널은 물 피크에 의하여 불명확하다.

[3473] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 471.1 [M+H]^+$

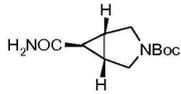
[3474] 부산물이 또한 basic prep-HPLC에 의하여 분리되어 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-3-하이드록시아제티딘-3-일}-5-클로로-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 211)(2 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3475] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.16 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H)

[3476] HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 487.1 [M+H]^+$

[3477] 위의 일반 도식 22:

[3478] *tert*-부틸 (1R,5S,6S)-6-카바모일-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(325)

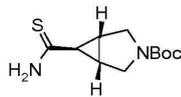


[3479]

[3480] 일반 절차 12와 유사한 방식으로, THF(15 ml) 중의 (1R,5S,6S)-3-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(1 g, 4.4 mmol), TEA(1.04 ml, 0.01 mol), 이소부틸 클로로포르메이트(0.86 ml, 0.01 mol) 및 NH₃ 28% 수성(1.33 ml, 0.07 mol)을 반응시켜 조 표제 생성물(1.20 g)을 담황색 고체로서 수득하였다. 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[3481] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 249.05 [M+Na]⁺

[3482] *tert*-부틸 (1R,5S,6S)-6-카바모티오일-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(326)

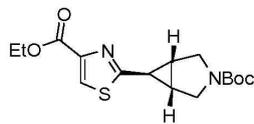


[3483]

[3484] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DCM(40 ml) 중의 *tert*-부틸 (1R,5S,6S)-6-카바모일-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(325)(1.2 g, 5.3 mmol) 및 로손 시약(1.18 g, 2.9 mmol)을 반응시켜, 0-10% EtOAc/헵탄의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(939 mg, 73%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[3485] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 242.95 [M+H]⁺

[3486] *tert*-부틸 (1R,5S,6R)-6-[4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(327)

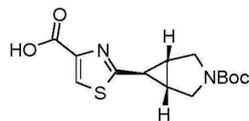


[3487]

[3488] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 (1R,5S,6S)-6-카바모티오일-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(326)(939 mg, 3.87 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(0.53 ml, 4 mmol) 및 CaCO₃(0.21 g, 2 mmol)를 반응시켜, 30% EtOAc/헵탄의 등용매 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피 이후 0-40% EtOAc/헵탄의 구배 용출을 사용하는 제2 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(546 mg, 42%)을 무색 잔사로서 수득하였다.

[3489] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 339.1 [M+H]⁺

[3490] 2-[(1R,5S,6R)-3-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-1,3-티아졸-4-카복실산(328)

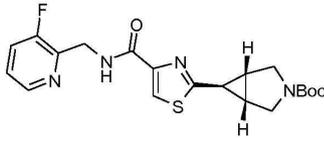


[3491]

[3492] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml) 및 물(10 ml) 중의 *tert*-부틸 (1R,5S,6R)-6-[4-(에톡시카보닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(327)(546 mg, 1.61 mmol) 및 LiOH(0.12 g, 5 mmol)를 반응시켜 조 표제 화합물(500 mg, 1.61 mmol)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3493] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 311.1 [M+H]⁺

[3494] *tert*-부틸 (1R,5S,6S)-6-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(329)



[3495]

[3496]

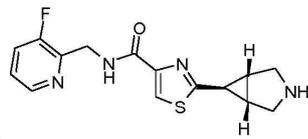
일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(30 ml) 중의 2-[(1R,5S,6R)-3-[(*tert*-부톡시)카보닐]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-1,3-티아졸-4-카복실산(**328**)(500 mg, 1.61 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(**A2**)(352.7 mg, 1.77 mmol), DIPEA(0.93 ml, 5.31 mmol) 및 HATU(0.74 g, 1.93 mmol)를 반응시켜, 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(650 mg, 96%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[3497]

HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 419.1 [M+H]^+$

[3498]

2-[(1R,5S,6S)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**330**)



[3499]

[3500]

일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸(1R,5S,6S)-6-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(**329**)(624 mg, 1.49 mmol) 및 12M HCl(2 ml)를 반응시켜, SCX-2 카트리지를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, MeOH 중의 7N 암모니아로 용출시키는 정제 후 표제 화합물(475 mg, 83%)을 수득하였다.

[3501]

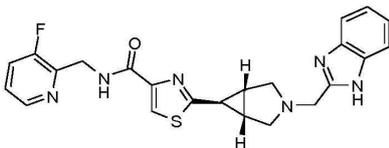
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $d[ppm] = 8.65 (t, J = 5.6 \text{ Hz}, 1H), 8.39 (dt, J = 4.6, 1.3 \text{ Hz}, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.78 (d, J = 11.4 \text{ Hz}, 2H), 2.38 (t, J = 3.3 \text{ Hz}, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 2H)$

[3502]

HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 319.05 [M+H]^+$

[3503]

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**331**)



[3504]

[3505]

일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(10 ml) 중의 2-[(1R,5S,6S)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**330**)(200 mg, 0.63 mmol), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카브알데히드(110.17 mg, 0.75 mmol), DIPEA(0.33 ml, 2 mmol) 및 MgSO₄(300 mg)를 상온에서 18시간 동안 반응시킨 다음, NaBH₄(48 mg, 1.3 mmol)를 가하여, 1:1 DMSO/MeCN 중의 잔사의 분쇄 이후 MeOH로 린싱한 후 표제 화합물(62 mg, 22%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3506]

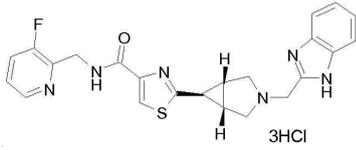
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $d[ppm] = 12.17 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.7 \text{ Hz}, 1H), 8.40 (d, J = 4.6 \text{ Hz}, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 \text{ Hz}, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 \text{ Hz}, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 4.66 (d, J = 4.9 \text{ Hz}, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.15 (d, J = 9.1 \text{ Hz}, 2H), 2.96 (t, J = 2.8 \text{ Hz}, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 2H)$

[3507]

HPLCMS(방법 C): $[m/z]: 449.1 [M+H]^+$

[3508]

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 트리하이드로클로라이드(실시에 화합물 213)



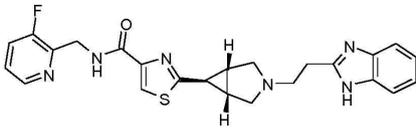
[3509]

[3510] 2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**331**)(20 mg, 0.44 mmol)를 MeOH(3 ml)에 현탁시키고, 12M HCl(0.5 ml)로 처리하여, 용해를 유발하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물(25 mg, 정량적)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3511] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.11 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H)

[3512] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 449.1 [M+H]⁺

[3513] 2-[(1R,5S,6S)-3-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 218)



[3514]

[3515] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(15 ml) 중의 2-[(1R,5S,6S)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(**330**)(264 mg, 0.83 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(175 mg, 0.91 mmol) 및 DBU(0.14 ml, 0.91 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 추가로 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(180 mg, 3.2 mmol)과 반응시켜, 순차적으로 섬광 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출), basic prep-HPLC 및 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(4 mg, 1%)을 무색 잔사로서 수득하였다.

[3516] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (ddd, J = 9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.15 (s, 2H)

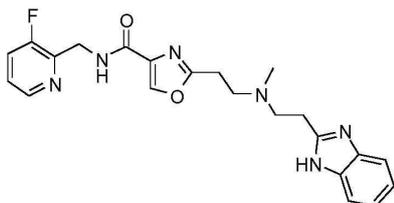
[3517] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 463.1 [M+H]⁺

[3518] 일반 도식 23



[3519]

[3520] 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸](메틸)아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 223)



[3521]

[3522] DMF(1 ml) 중의 2-(2-{[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노}에틸)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 127)(59 mg, 0.14 mmol), TEA(60 μl, 0.43 mmol)를 상온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI(8.9 μl, 0.14 mmol)를 가하고, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

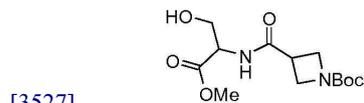
MeI(62.9 μ l, 0.79 mmol) 및 TEA(80 μ l, 0.58 mmol)로 재-처리하고, 교반 상태로 상온에서 2일 동안 방치하였다. 혼합물을 진공하에 격렬하게 환원시켜 황색 오일(200 mg)을 수득하고 이를 basic prep-HPLC 이후, kp-NH 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(13 mg, 21%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[3523] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 500 MHz): δ [ppm]= 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 4.69 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

[3524] HPLCMS(방법 G): $[m/z]$: 423.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3525] 위의 일반 도식 25:

[3526] ***tert*-부틸 3-[(3-하이드록시-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(339)**

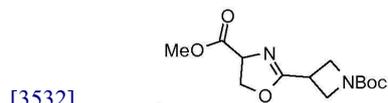


[3528] DCM(150 ml) 중의 메틸 세리네이트 하이드로클로라이드(1:1)(2.3 g, 14.78 mmol) 및 TEA(2.27 ml, 16.26 mmol)의 교반 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-카복실산(2.97 g, 14.78 mmol)을 가한 다음, DCC(3.36 g, 16.26 mmol)를 조금씩 가하고, 반응물을 그 후 상온으로 가온시켰다. 24시간 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc(~250 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 45분 동안 교반 상태로 방치하였다. 그 다음, 침전물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 100% TBME 이후 DCM/MeOH의 구배 용출을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.5 g, 91%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3529] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm]= 6.75 (d, 1H), 4.66 (dt, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 4H), 3.99 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (ddd, 1H), 1.42 (s, 9H)

[3530] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 246.95 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$

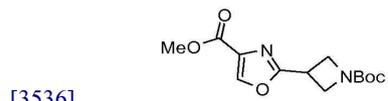
[3531] **메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(340)**



[3533] 일반 절차 14와 유사한 방식으로, DCM(120 ml) 중의 *tert*-부틸 3-[(3-하이드록시-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)카바모일]아제티딘-1-카복실레이트(339)(4.5 g, 13.4 mmol) 및 DAST (2.3 ml, 17.42 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(3.3 g, 78%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계로 사용하였다.

[3534] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm]= 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

[3535] **메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(341)**

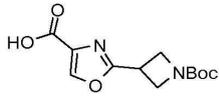


[3537] 일반 절차 15와 유사한 방식으로, DCM (25 ml) 중의 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(340)(3.3 g, 10.45 mmol), DBU(2.21 ml, 14.77 mmol) 및 브로모(트리클로로)메탄(2.57 ml, 26.12 mmol)을 반응시켜, DCM 중의 0-10% MeOH의 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제 후 표제 화합물(2.3 g, 70%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3538] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm]= 8.21 (s, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 4H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)

[3539] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 305.00 [M+Na]^+$

[3540] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(342)

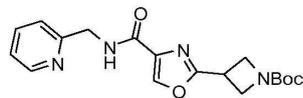


[3541]

[3542] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(35 ml)와 물(8.5 ml) 중의 메틸 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(341)(2.3 g, 7.33 mmol) 및 LiOH(0.26 g, 0.01 mol)를 상온에서 4시간 동안 반응시켜 표제 화합물(2.0 g, 86%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3543] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 290.95 [M+Na]^+$

[3544] 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(343)



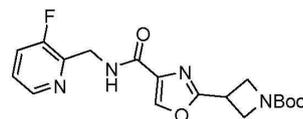
[3545]

[3546] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(10 ml) 중의 *tert*-부틸 3-{4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-옥사졸-2-일}아제티딘-1-카복실레이트(342)(1 g, 3.17 mmol), 피리딘-2-일메탄아민(0.343 g, 3.17 mmol), TEA(0.42 ml, 3.17 mmol) 및 HATU(1.81 g, 4.75 mmol)를 상온에서 48시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(40-80% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.07 g, 32%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[3547] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

[3548] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 359.10 [M+H]^+$

[3549] *tert*-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일}아제티딘-1-카복실레이트(344)



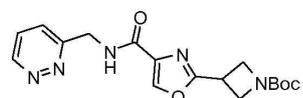
[3550]

[3551] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, THF(50 ml)와 DMF(10 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(342)(1.0 g, 3.48 mmol), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (A2)(0.83 g, 4.17 mmol), DIPEA(2.42 ml, 13.91 mmol) 및 HATU(1.59 g, 4.17 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.56 g, 90%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3552] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.68 - 8.54 (m, 2H), 8.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)

[3553] HPLCMS(방법 A): $[m/z]: 377.15 [M+H]^+$

[3554] *tert*-부틸 3-{4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-옥사졸-2-일}아제티딘-1-카복실레이트(345)



[3555]

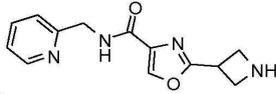
[3556] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(342)(0.8 g, 2.98 mmol), 1-(피리다진-3-일)메탄아민(0.42 g, 3.28 mmol, 85% 순도), DIPEA(779 μl, 4.47 mmol) 및 HATU(1.36 g, 3.58 mmol)를 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(50-100% EtOAc/헥탄 이후 0-

20% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.90 g, 84%)을 갈색 잔사로서 수득하였다.

[3557] HPLCMS(방법 M): $[m/z]$: 360.00 $[M+H]^+$

[3558] 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(346)

[3559]



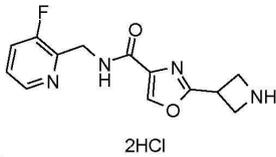
[3560]

일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-1,3-옥사졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(343)(1.07 g, 2.99 mmol) 및 12M HCl(2 ml)을 50°C에서 30분 동안 반응시켜, SCX-2 카트리지(10 g)를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, 7N NH₃/MeOH로 용출시키는 정제 후 표제 화합물(0.457 g, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다. 염기성 용출물을 그 다음 농축시켜 표제 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

[3561] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 259.00 $[M+H]^+$

[3562] 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(347)

[3563]



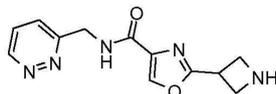
[3564]

일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(25 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-옥사졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(344)(1.56 g, 3.12 mmol) 및 농축 HCl(5.2 ml, 62.51 mmol)을 상온에서 16시간 동안 반응시켜 표제 화합물(1.31 g, 정량적)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3565] HPLCMS(방법 A): $[m/z]$: 277.05 $[M+H]^+$

[3566] 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(348)

[3567]



[3568]

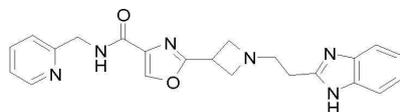
일반 절차 2와 유사한 방식으로, DCM(10 ml) 중의 *tert*-부틸 3-(4-[(피리다진-3-일메틸)카바모일]-1,3-옥사졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(345)(900 mg, 2.5 mmol) 및 TFA(10 ml, 130.6 mmol)를 상온에서 40분 동안 반응시켜, SCX-2 카트리지(10 g)를 사용하고, DCM 및 MeOH로 린싱한 다음, 7N NH₃/MeOH로 용출하는 정제 후 표제 화합물(447 mg, 69%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 염기성 용출물을 그 다음 농축하여 표제 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

[3569] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250MHz): δ [ppm]= 9.14 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 4H)

[3570] HPLCMS(방법 M): $[m/z]$: 260.00 $[M+H]^+$

[3571] 2-(1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 207)

[3572]

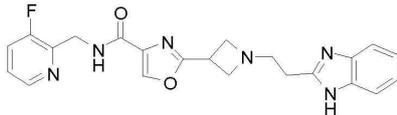


[3573] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(20 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복

스아미드(**346**)(457 mg, 1.769 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(408 mg, 2.123 mmol) 및 DBU(0.32 ml, 2.123 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하였다. 중간체를 AcOH(3 ml) 중의 철 분말(134 mg)과 추가로 반응시켜 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(26 mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3574] 1H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H)
HPLCMS(방법 G): [m/z]: 403.2 [M+H]⁺

[3575] 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 208)



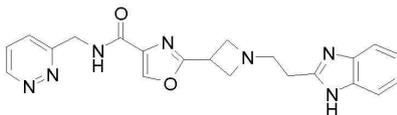
[3576]

[3577] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**347**)(0.657 g, 1.571 mmol), DBU(0.703 ml, 4.713 mmol) 및 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(0.332 g, 1.728 mmol)를 상온에서 4시간 동안 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-3% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 황색 오일(0.778 g)을 수득하였다. 이를 AcOH(4 ml) 중의 철 분말(0.191g)과 80°C에서 2시간 동안 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-3% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 또 다른 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.072 g, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3578] 1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.88 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H)

[3579] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 421.1 [M+H]⁺

[3580] 2-{1-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 244)



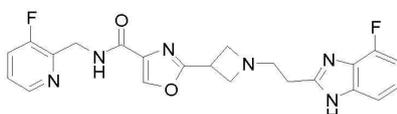
[3581]

[3582] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(20 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(**348**)(440 mg, 1.7 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(326 mg, 1.7 mmol) 및 DBU(279 μl, 1.87 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(302 mg, 5.41 mmol)과 추가로 반응시켜, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(82 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3583] 1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 9.12 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H)

[3584] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 404.2 [M+H]⁺

[3585] 2-{1-[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 239)



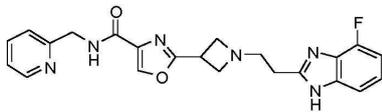
[3586]

[3587] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복스아미드; 비스(트리플루오로아세트산)(**347**)(700 mg, 1.39 mmol), DBU(1.04 ml, 6.94 mmol) 및 N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(292 mg, 1.39 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(5 ml) 중의 철 분말(173 mg, 3.1 mmol)과 추가로 반응하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-8% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(98 mg, 29%)을 연분홍색 고체로서 수득하였다.

[3588] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.38 (dt, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H)

[3589] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 439.2 [M+H]⁺

[3590] 2-({1-[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-(피리딘-2-일메틸))-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 258)



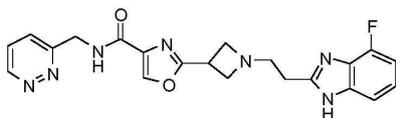
[3591]

[3592] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(30 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(**346**)(0.88 g, 3.21 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(0.80 g, 3.53 mmol) 및 DBU(580 μl, 3.86 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(16 ml) 중의 철 분말(0.57 g, 10.24 mmol)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-15% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(0.59 g, 55%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3593] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.51 - 8.48 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H)

[3594] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 421.3 [M+H]⁺

[3595] 2-({1-[2-(4-플루오로-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-N-(피리다진-3-일메틸))-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 261)



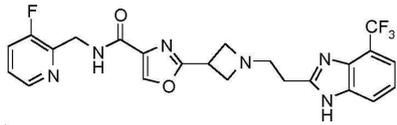
[3596]

[3597] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(50 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-(피리다진-3-일메틸)-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(**348**)(417 mg, 1.61 mmol), N-(3-플루오로-2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**G**)(372 mg, 1.77 mmol) 및 DBU(264 μl, 1.77 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 수득하고 이를 AcOH(10 ml) 중의 철 분말(261 mg, 4.67 mmol)과 추가로 반응시켜 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(268 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3598] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 9.12 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.89 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H)

[3599] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 422.2 [M+H]⁺

[3600] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-((1-[2-({7-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}에틸)아제티딘-3-일))-1,3-옥사졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 273)



[3601]

[3602]

일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(18 ml) 중의 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(347)(393 mg, 1.42 mmol), N-[2-니트로-6-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔아미드(K8)(474 mg, 1.42 mmol, 78% 순도) 및 DBU(0.23 ml, 1.56 mmol)를 반응시켜 조 중간체를 획득하고 이를 AcOH(8 ml) 중의 철 분말(280 mg, 5.01 mmol)과 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(197 mg, 32%)을 연갈색 발포체로서 획득하였다.

[3603]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 3.81 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 4H)

[3604]

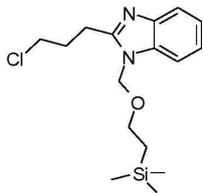
HPLCMS(방법 D): [m/z]: 489.1 [M+H]⁺

[3605]

위의 일반 도식 26:

[3606]

2-(3-클로로프로필)-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(349)



[3607]

[3608]

[2-(클로로메톡시)에틸](트리메틸)실란(553 μl, 3.12 mmol)을 THF(25 ml) 중의 2-(3-클로로프로필)-1H-1,3-벤조디아졸 하이드로클로라이드(555 mg, 2.4 mmol) 및 DIPEA(962 μl, 5.52 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃(aq)로 웬칭시키고, EtOAc(3×80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(571 mg, 73%)을 담황색 오일로서 획득하였다.

[3609]

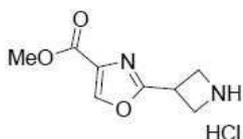
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 8.6, 7.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 0.96 (dd, J = 8.6, 7.7 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)

[3610]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 325.50 [M+H]⁺

[3611]

메틸 2-(아제티딘-3-일)-1,3-옥사졸-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(350)



[3612]

[3613]

일반 절차 4와 유사한 방식으로, MeOH(20 ml) 중의 메틸 2-(1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일)-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(341)(634 mg, 2.25 mmol) 및 12M HCl(0.89 ml)을 60°C에서 반응시켜, DCM/Et₂O 중에서 분쇄 후 표제 화합물(201 mg, 41%)을 백색 고체로서 획득하였다.

[3614]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.91 (s, 1H), 4.36 - 4.15 (m, 5H), 3.83 (s, 3H)

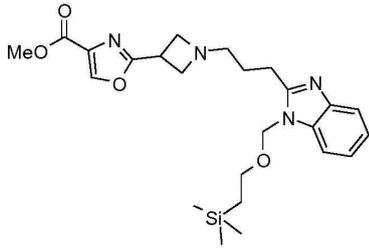
[3615]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 183.20 [M+H]⁺

[3616]

메틸 2-(1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일)-1,3-옥사졸-

4-카복실레이트(351)



[3617]

[3618]

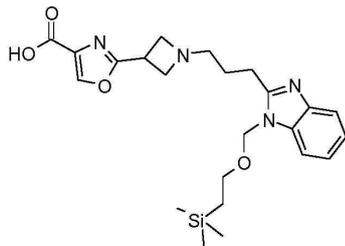
DMF(10 ml) 중의 메틸 2-(아제티딘-3-일)-1,3-옥사졸-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(350)(300 mg, 1.37 mmol), 2-(3-클로로프로필)-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸(349)(758 mg, 2.33 mmol), DIPEA(837 μ l, 4.8 mmol) 및 KI(228 mg, 1.37 mmol)의 현탁액을 상온에서 7일 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃(aq)로 웬칭시키고, EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(4×50 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(40-100% EtOAc/헵탄 이후 2-40% MeOH/EtOAc의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(329 mg, 46%, 91% 순도)을 황색 잔사로서 수득하였다.

[3619]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 471.15 [M+H]⁺

[3620]

2-{1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(352)



[3621]

[3622]

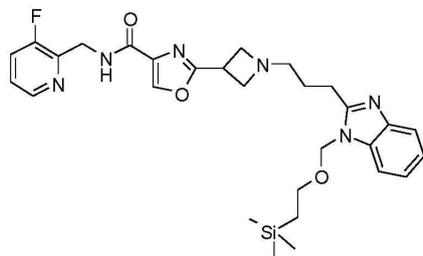
일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(10 ml)와 물(10ml) 중의 2-{1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실레이트(351)(329 mg, 0.7 mmol) 및 LiOH(50 mg, 2.1 mmol)를 반응시켜 표제 화합물(363 mg, 91%, 80% 순도)을 황색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3623]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 457.10 [M+H]⁺

[3624]

N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-{1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복사미드(353)



[3625]

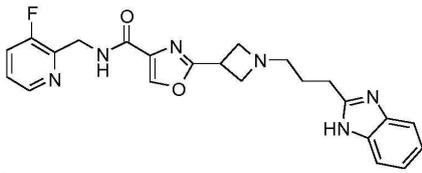
[3626]

일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(20 ml) 중의 2-{1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1,3-옥사졸-4-카복실산(352)(363 mg, 0.64 mmol, 80% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(152 mg, 0.76 mmol), DIPEA(388 μ l, 2.23 mmol) 및 HATU(290 mg, 0.76 mmol)를 반응시켜 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제한 후 표제 화합물(302 mg, 84%)을 담황색 잔사로서 수득하였다.

[3627]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 565.15 [M+H]⁺

[3628] 2-([1-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일]-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(실시예 화합물 233)



[3629]

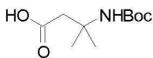
[3630] TFA(4 ml, 52.23 mmol)를 DCM(4 ml) 중의 N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-([1-[3-(1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일]-1,3-옥사졸-4-카복사미드(353)(300 mg, 0.53 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔사를 2M NaOH(aq)를 가하여 염기성화된 물에 용해시켰다. 그 다음, 혼합물을 4:1 CHCl₃/IPA(4×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔사를 최소량의 MeOH에 용해시키고, SCX-2 카트리지(10 g)로 가중하였다. 카트리지를 DCM에 이어서 MeOH로 린싱하고, 7N NH₃/MeOH로 용출시켰다. 염기성 용출액을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(75 mg, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3631] 1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.37 (dt, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.41 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H)

[3632] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 435.1 [M+H]⁺

[3633] 위의 일반 도식 28:

[3634] 3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)-3-메틸부탄산(360)

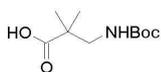


[3635]

[3636] 1M KOH(15.19 ml)를 1,4-디옥산(30 ml) 중의 3-아미노-3-메틸부탄산(1.78 g, 15.19 mmol)과 Boc₂O(3.48 g, 15.95 mmol)의 혼합물에 가하고, 상온에서 40시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하고, 물(60 ml)로 희석하였다. 1M LiOH를 pH 13까지 가하였다. 수성 상을 Et₂O(3×30 ml)로 추출한 다음, pH를 2M HCl을 사용하여 3으로 조절하고, EtOAc(4×60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 (30 ml), 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(2.13 g, 65%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[3637] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.07 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 6H)

[3638] 3-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)-2,2-디메틸프로판산(361)

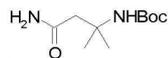


[3639]

[3640] 1M KOH(52.08 ml, 52.08 mmol)를 1,4-디옥산(80 ml) 중의 3-아미노-2,2-디메틸프로판산 하이드로클로라이드(4 g, 26.04 mmol)와 Boc₂O(5.97 g, 27.34 mmol)의 혼합물에 상온에서 20시간 동안 가하였다. 용매를 농축하고, 물(50 ml)로 희석하였다. 1M LiOH를 pH 13까지 가하였다. 수성 상을 Et₂O(3×50 ml)로 추출한 다음, pH를 2M HCl을 사용하여 3으로 조절하고, EtOAc(4×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고(50 ml), 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(5.38 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[3641] 1H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.01 (s, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 1.45 (d, 9H), 1.23 (s, 6H)

[3642] ***tert*-부틸 N-(1-카바모일-2-메틸프로판-2-일)카바메이트(362)**



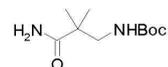
[3643]

[3644] TEA(2.82 ml, 20.27 mmol)를 THF(30 ml) 중의 3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-메틸부탄산(360)(2.59 g, 11.92 mmol)의 빙냉(0°C) 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하기 전에 2-메틸프로필카보클로리데이트(2.78 ml, 17.88 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하기 전에, 35% NH₃(수용액)(3.09 ml, 66.76 mmol)을 적가하고, 반응물을 상온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(50 ml)을 가하고, 수성 층을 DCM(3×50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 담황색 오일(4.11 g)을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH-DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.7 g, 55%, 84% 순도)을 투명한 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[3645] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.85 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 6H)

[3646] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 238.95 [M+Na]⁺

[3647] ***tert*-부틸 N-(2-카바모일-2,2-디메틸에틸)카바메이트(363)**



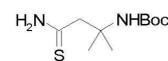
[3648]

[3649] TEA(5.73 ml, 41.08 mmol)를 THF(50 ml) 중의 3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-2,2-디메틸프로판산(361)(5.25 g, 24.16 mmol)의 빙냉(0°C) 용액에 가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하기 전에, 0°C에서 2-메틸프로필 카보노클로리데이트(4.7 ml, 36.3 mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하기 전에, 35% NH₃(수용액)(7.48 ml, 135.31 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 22시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃(100 ml)을 가하고, 수성 층을 DCM(3×150 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 회백색 반고체(6.61 g)를 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(3.7 g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3650] ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): d[ppm]= 5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)

[3651] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 239.10 [M+Na]⁺

[3652] ***tert*-부틸 N-(1-카바모티오일-2-메틸프로판-2-일)카바메이트(364)**



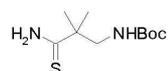
[3653]

[3654] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DCM(50 ml) 중의 로손 시약(1.65 g, 4.08 mmol) 및 *tert*-부틸 N-(1-카바모일-2-메틸프로판-2-일)카바메이트(362)(1.7 g, 6.6 mmol, 84% 순도)를 상온에서 19시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.914 g, 60%)을 황색 오일로서 수득하였고 이는 방치시 응고되었다.

[3655] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 2.91 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 6H)

[3656] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 232.95 [M+H]⁺

[3657] ***tert*-부틸 N-(2-카바모티오일-2,2-디메틸에틸)카바메이트(365)**



[3658]

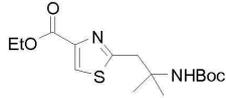
[3659] 일반 절차 11과 유사한 방식으로, DCM(65 ml) 중의 로손 시약(3.29 g, 8.14 mmol) 및 *tert*-부틸 N-(2-카바모일-2,2-디메틸에틸)카바메이트(363)(3.2 g, 14.8 mmol)을 상온에서 24시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그

래피(0-50% EtOAc-헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.67 g, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3660] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 3.35 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (s, 6H)

[3661] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 254.95 [M+Na]⁺

[3662] 에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(366)



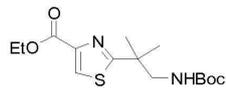
[3663]

[3664] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(10 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(1-카바모티오일-2-메틸프로판-2-일)카바메이트 (364)(0.91 g, 3.93 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(0.64 ml, 4.33 mmol) 및 CaCO₃(0.22 g, 2.16 mmol)을 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.285 g, 19%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[3665] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.42 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)

[3666] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 329.00 [M+H]⁺

[3667] 에틸 2-(1-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(367)



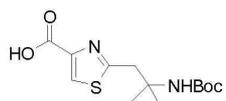
[3668]

[3669] 일반 절차 1과 유사한 방식으로, EtOH(20 ml) 중의 *tert*-부틸 N-(2-카바모티오일-2,2-디메틸에틸)카바메이트 (365)(1.67 g, 7.9 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(1.2 ml, 7.9 mmol) 및 CaCO₃(0.4 g, 3.95 mmol)을 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 MgSO₄(0.8 g) 및 CaCO₃(0.4 g, 3.95 mmol)로 추가로 처리하고, 80°C에서 7시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 증발시켜 잔사를 수득하고 이를 분할하고 EtOAc(50 ml)에 흡수시키고 포화 NaHCO₃(7 ml)으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(3×15 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일(2.61 g)을 수득하였다. 오일을 DCM(50 ml)에 용해시키고, TEA(2.9 ml, 20.58 mmol)를 가한 다음, DCM(20 ml) 중의 디-*tert*-부틸 디카보네이트(3.74 g, 17.15 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 ml)으로 희석하고, 유기 층을 물(20 ml), 염수(20 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일(4.82 g)을 수득하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc-헵탄으로 용출)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 36%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3670] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.06 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (br s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.42 (s, 9H)

[3671] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 329.00 [M+H]⁺

[3672] 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-1,3-티아졸-4-카복실산(368)



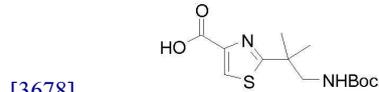
[3673]

[3674] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(4 ml)와 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-(2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(366)(0.285 g, 0.867 mmol, 85% 순도) 및 LiOH(88 mg, 3.67 mmol)를 상온에서 5시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.215 g, 66%, 68% 순도)을 어두운 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3675] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.35 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)

[3676] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.00 [M+H]⁺

[3677] 2-(1-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산(369)

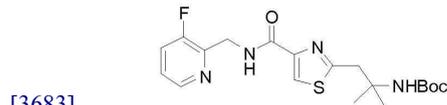


[3679] 일반 절차 5와 유사한 방식으로, THF(20 ml)와 물(10 ml) 중의 에틸 2-(1-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트(367)(1.4 g, 4.12 mmol) 및 LiOH(0.49 g, 20.6 mmol)를 상온에서 3 시간 동안 반응시켜 표제 화합물(1.5 g, 98%, 83% 순도)을 황색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고된다. 정제하지 않고 사용되었다.

[3680] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.32 (s, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 3.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.32 (s, 6H)

[3681] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 301.05 [M+H]⁺

[3682] *tert*-부틸 N-[1-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]카바메이트(370)

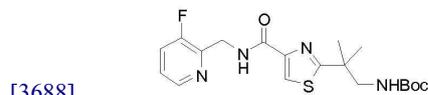


[3684] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(6 ml) 중의 2-(2-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로필)-1,3-티아졸-4-카복실산(368)(0.28 g, 0.63 mmol, 68% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.20 g, 1.01 mmol), HATU(0.4 g, 1.04 mmol) 및 DIPEA(0.4 ml, 2.29 mmol)를 상온에서 2시간 동안 교반하여, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.33 g, 84%, 72% 순도)을 어두운 황색 오일로서 수득하였다. 추가로 정제하지 않고 사용되었다.

[3685] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.67 (dd, J = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (s, 6H)

[3686] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 409.05 [M+H]⁺

[3687] *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-2-메틸프로필]카바메이트(371)

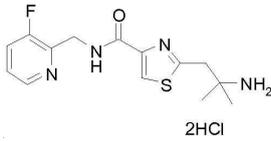


[3689] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(8 ml) 중의 2-(1-((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산(369)(0.64 g, 1.73 mmol, 83% 순도), (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)(0.41 g, 2.08 mmol), HATU(0.79 g, 2.08 mmol) 및 DIPEA(0.99 ml, 5.71 mmol)를 상온에서 17시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(1.78 g, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하고 이는 방치시 응고되었다.

[3690] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): d[ppm]= 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.34 (s, 9H)

[3691] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 409.45 [M+H]⁺

[3692] 2-(2-아미노-2-메틸프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드 디하이드로클로라이드(372)



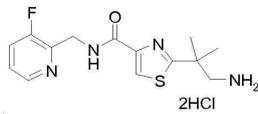
[3693]

[3694] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[1-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]카바메이트(**370**)(0.33 g, 0.58 mmol, 72% 순도) 및 12M HCl(0.73 ml, 8.78 mmol)을 50℃에서 2시간 동안 반응시켜 표제 화합물(0.26 g, 90%, 76% 순도)을 베이지색 잔사로서 수득하고 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3695] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]=8.53 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 4.91 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)

[3696] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 유리 염기로서 308.95 [M+H]⁺

[3697] 2-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**373**)



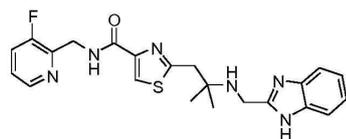
[3698]

[3699] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, MeOH(30 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[2-(4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,3-티아졸-2-일)-2-메틸프로필]카바메이트(**371**)(1.78 g, 3.93 mmol, 90% 순도) 및 12M HCl(6.61 ml, 79.3 mmol)을 상온에서 70시간 동안 반응시켜 표제 화합물(1.54 g, 98%)을 갈색 발포체로서 수득하였다. 정제 없이 사용되었다.

[3700] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 4.88 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)

[3701] HPLCMS(방법 A): [m/z]: 유리 염기로서 309.00 [M+H]⁺

[3702] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]아미노}-2-메틸프로필}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 231)



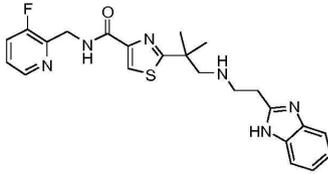
[3703]

[3704] 일반 절차 3과 유사한 방식으로, MeOH(5 ml) 중의 2-(2-아미노-2-메틸프로필)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**372**)(0.26 g, 0.52 mmol, 77% 순도), 1H-1,3-벤조디아졸-2-카르보알데히드(0.106 g, 0.73 mmol), DIPEA(0.36 ml, 2.09 mmol)를 50℃에서 3.5시간 동안 반응시킨 다음, 0℃에서 NaBH₄(35 mg, 0.93 mmol)를 가하여, kp-NH 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-6% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(0.054 g, 24%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[3705] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]=8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 4.70 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.25 (s, 6H)

[3706] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 439.1 [M+H]⁺

[3707] 2-(1-[[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]아미노]-2-메틸프로판-2-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드(실시예 화합물 242)



[3708]

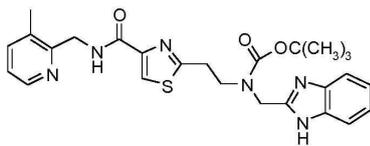
[3709] 일반 절차 8과 유사한 방식으로, MeCN(35 ml) 중의 2-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 디하이드로클로라이드(**373**)(1.54 g, 3.85 mmol), N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(**D**)(0.81 g, 4.24 mmol) 및 DBU(1.73 ml, 11.56 mmol)를 상온에서 18시간 동안 반응시켜 모노:비스-알킬화 부가물의 혼합물(3.7:1)(2.23 g)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 이를 AcOH(10 ml) 중의 철 분말(0.86 g)과 75°C에서 0.5시간 동안 추가로 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-40% MeOH/DCM의 구배로 용출) 이후 kp-NH 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출) 및 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(0.29 g, 17%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3710] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 4.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)

[3711] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 453.1 [M+H]⁺

[3712] 위의 일반 도식 1:

[3713] N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**441**)



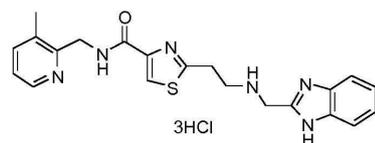
[3714]

[3715] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DMF(50 ml) 중의 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실산(**8**)(2.75 g, 6.49 mmol), 1-(3-메틸피리딘-2-일)메탄아민(1.19 g, 9.74 mmol), DIPEA(3.39 ml, 19.47 mmol) 및 HATU(4.94 g, 12.98 mmol)를 16시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(Kp-NH, 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출) 이후 헵탄과 공비시켜 정제 후 표제 화합물(1.7 g, 51%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[3716] ¹H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 10H)

[3717] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 507.1 [M+H]⁺

[3718] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복스아미드 트리하이드로클로라이드(실시예 화합물 55)



[3719]

[3720] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, 디옥산(30 ml) 중의 tert-부틸 N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-[2-(4-[(3-메틸피리딘-2-일)메틸]카바모일)-1,3-티아졸-2-일)에틸]카바메이트(**441**)(1.7 g, 3.36 mmol) 및 4M HCl/디옥산(8.4 ml)을 상온에서 16시간 동안 반응시켜, Et₂O(2×30 ml), DCM(2×20 ml) 및 Et₂O(2×30 ml)로부터 분쇄하고 DCM/MeOH 및 헵탄으로부터 재결정화 후 표제 화합물(1.09 g, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

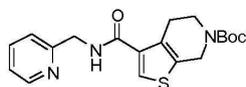
[3721] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 10.29 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H),

7.41 (dt, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.64 (dt, J = 35.5, 7.0 Hz, 5H), 2.50 (s, 3H)

[3722] HPLCMS(방법 C): [m/z]: 407.05 [M+H]⁺

[3723] 위의 일반 도식 41:

[3724] *tert*-부틸 3-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-카복실레이트(449)



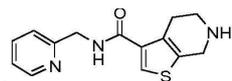
[3725]

[3726] 일반 절차 6과 유사한 방식으로, DCM(12 ml) 중의 6-(*tert*-부톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산(220 mg, 0.77 mmol), 1-(피리딘-2-일)메탄아민(88 μ l, 0.85 mmol), DIPEA(407 μ l, 2.33 mmol) 및 HATU(443 mg, 1.17 mmol)를 상온에서 1시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(50-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출)로 정제 후 표제 화합물(466 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3727] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): d[ppm]= 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H)

[3728] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 374.05 [M+H]⁺

[3729] N-(피리딘-2-일메틸)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-3-카복사미드(450)



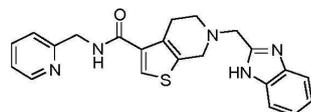
[3730]

[3731] 일반 절차 2와 유사한 방식으로, DCM(5 ml) 중의 *tert*-부틸 3-[(피리딘-2-일메틸)카바모일]-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-카복실레이트(449)(466 mg, 1.09 mmol) 및 TFA(940 μ l)를 상온에서 16시간 동안 반응시켜 표제 화합물(130 mg, 44%)을 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3732] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

[3733] HPLCMS(방법 E): [m/z]: 273.95 [M+H]⁺

[3734] 6-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-3-카복사미드(실시에 화합물 48)



[3735]

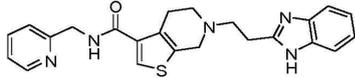
[3736] 일반 절차 7과 유사한 방식으로, 아세톤(3 ml) 중의 N-(피리딘-2-일메틸)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-3-카복사미드(450)(65 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃ (49 mg, 0.36 mmol) 및 2-(클로로메틸)-1H-벤즈이미다졸(44 mg, 0.26 mmol)을 상온에서 72시간 동안 반응시켜, 섬광 컬럼 크로마토그래피(kp-NH, 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출)이후 basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(25 mg, 26%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3737] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.36 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.89 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H)

[3738] HPLCMS(방법 D): [m/z]: 404.2 [M+H]⁺

[3739] 6-[2-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-N-(피리딘-2-일메틸)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-3-카복사미드

(실시예 화합물 49)



[3740]

[3741]

일반 절차 7과 유사한 방식으로, 아세톤(3 ml) 중의 N-(피리딘-2-일메틸)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-3-카복사미드(450)(65 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃ (49 mg, 0.36 mmol) 및 2-(2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸(47 mg, 0.26 mmol)을 상온에서 24시간 동안 반응시킨 다음, DMF(5 ml), NaI(39 mg, 0.26 mmol), DIPEA(0.16 ml, 0.95 mmol) 및 2-(2-(2-클로로에틸)-1H-벤즈이미다졸(94 mg, 0.52 mmol)을 상온에서 72시간 동안 가하여, basic prep-HPLC로 정제 후 표제 화합물(9 mg, 9%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3742]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 12.17 (s, 1H), 8.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H)

[3743]

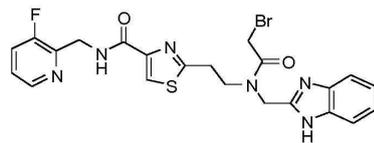
HPLCMS(방법 B): [m/z]: 418.2 [M+H]⁺

[3744]

위의 일반 도식 42:

[3745]

2-{2-[N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-2-브로모아세트아미도]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(451)



[3746]

[3747]

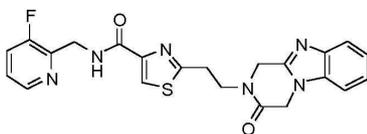
2-{2-[N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 40)(150 mg, 0.37 mmol) 및 TEA(127 μl, 0.91 mmol)를 DCM(10 ml)에 용해시키고, 브로모아세트아미드(61 μl, 0.73 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 상온에서 15분 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml)로 웬칭하고, DCM(3×30 ml) 및 4:1 클로로포름/IPA(30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(224 mg, 82% 순도)을 갈색 잔사로서 수득하였다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3748]

HPLCMS(방법 M): [m/z]: 530.85/532.85 [M+H]⁺

[3749]

N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(2-{12-옥소-1,8,11-트리아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,7}]트리데카-2(7),3,5,8-테트라엔-11-일}에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시예 화합물 275)



[3750]

[3751]

2-{2-[N-(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)-2-브로모아세트아미도]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(451)(220 mg, 0.41 mmol, 82% 순도)를 THF(10 ml)에 용해시키고, NaH(60%, 50 mg, 1.24 mmol)를 가하였다. 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃(aq)(20 ml)로 웬칭시키고, DCM(3×20 ml) 및 4:1 클로로포름/IPA(20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. basic prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 8%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

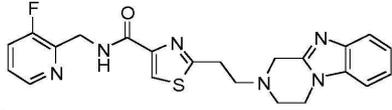
[3752]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d[ppm]= 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 5.4, 3.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.2

Hz, 2H)

[3753] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 451.2 [M+H]⁺

[3754] N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-(2-{1,8,11-트리아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,7}]트리데카-2(7),3,5,8-테트라엔-11-일}에틸)-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 276)



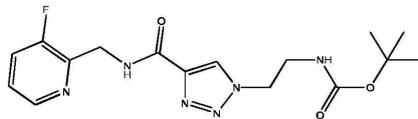
[3755]

[3756] 2-{2-[(1H-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)아미노]에틸}-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-티아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 40)(150 mg, 0.37 mmol) 및 TEA(509 μl, 3.65 mmol)를 DMF(4 ml) 중에서 합하고, 1,2-디브로모에탄(315 μl, 3.65 mmol)을 가하였다. 혼합물을 100℃에서 40분 동안 가열한 다음, 상온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃(aq)로 웬칭시켰다. 혼합물을 DCM(3×50 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 수성 LiCl(2M, 50 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. basic prep-HPLC 이후 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-4% MeOH/DCM 구배로 용출)로 정제하여 표제 화합물(45 mg, 28%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3757] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8.37 (dt, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 4.80 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[3758] HPLCMS(방법 B): [m/z]: 437.1 [M+H]⁺

[3759] *tert*-부틸 (2-(4-(((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)카바메이트(452)

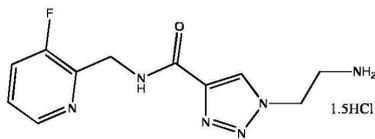


[3760]

[3761] DCM 50 ml 중의 1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(시판중임)(2.0 g, 7.8 mmol)을 -5℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린(0.94 ml, 8.6 mmol) 및 에틸클로로포르메이트를 혼합물에 가하였다. 첨가 동안 온도를 0℃ 미만으로 유지시키고, 첨가 후 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. N-메틸모르폴린(2.7 ml, 24.2 mmol) 및 (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(A2)의 제2 부분을 가하였다. 반응물을 상온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 물 50 ml를 반응물에 가하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하여 조 생성물을 수득하고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.1g, 74%)을 수득하였다.

[3762] ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 8.82 (t, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 9H)

[3763] 1-(2-아미노에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 하이드로클로라이드(453)

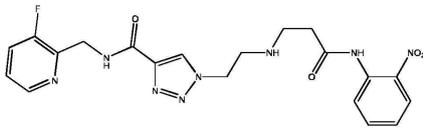


[3764]

[3765] 농축 HCl 16 ml를 메탄올 100 ml 중의 *tert*-부틸 (2-(4-(((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)카바메이트(452)(2.00 g, 5.49 mmol)의 용액에 가하고, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1.74 g, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3766] ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 8.99 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 3H), 8.45 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.71 (d, 2H), 3.37 (m, 2H)

[3767] N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(454)

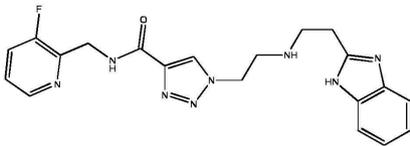


[3768]

[3769] 1-(2-아미노에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 (453) (4.46 g, 13.2 mmol) 및 DBU (10.1 g, 66.1 mmol)를 아세트니트릴 120 ml에 현탁시켰다. 아세트니트릴 10 ml 중의 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(D) (2.54 g, 13.2 mmol)를 반응 혼합물에 1시간 이내로 적가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발하여 건조하고, DCM 100 ml에 재용해시켰다. 물 50 ml를 가하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 조 생성물로 농축시키고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.1 g, 35%)을 수득하였다.

[3770] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 10.55 (s, 1H), 8.78 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.51 (m, 2H)

[3771] 1-(2-((2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(실시에 화합물 277)

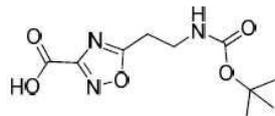


[3772]

[3773] N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(454) (900 mg, 1.97 mmol) 및 철 분말(335 mg, 5.92 mmol)을 아세트산 10 ml에 현탁시키고, 질소하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발하여 건조하고, 잔사를 클로로포름/이소프로판올(1:4) 60 ml로 처리하였다. pH를 1N NaOH를 가하여 11로 조절하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 클로로포름으로 추출한 후, 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 조 생성물로 농축시키고 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(430 mg, 53%)을 수득하였다.

[3774] $^1\text{H-NMR}$ (d_4 -메탄올, 400 MHz): d[ppm]= 8.40 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.18-12 (m, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.10-3.0 (m, 4H)

[3775] 5-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복실산



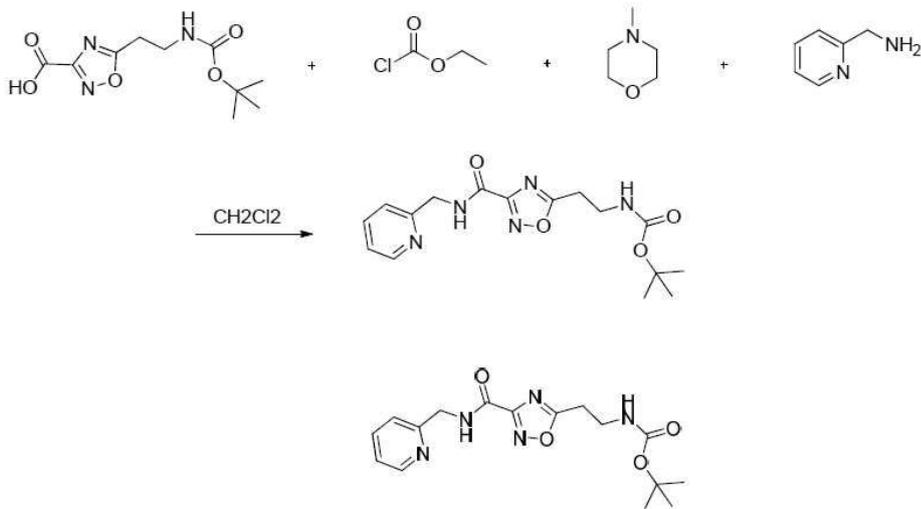
5-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복실산

[3776]

[3777] 둥근 바닥 플라스크에 상온에서 교반하면서 에틸 5-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복실레이트(4 g, 14.06 mmol), THF(80 ml) 및 물(20 ml)을 가하였다. 그 다음, 수산화리튬(1g, 41.75 mmol)을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 pH 2.8로 산성화시키고(수성 32% HCl 사용), 에틸 아세테이트(3×80 ml)로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발

시켜 표제 화합물을 갈색 오일(2.95 g)로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[3778] *tert*-부틸 (2-(3-((피리딘-2-일메틸)카바모일)-1,3,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트

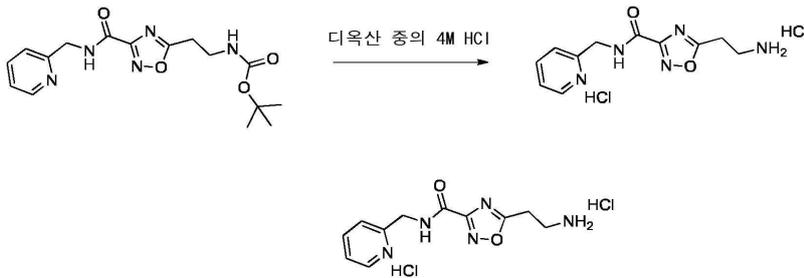


[3779] *tert*-부틸 (2-(3-((피리딘-2-일메틸)카바모일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트

[3780] 디클로로메탄 100 ml 중의 5-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복실산(2.95 g, 11.47 mmol)의 용액에 0℃에서 4-메틸모르폴린(2.8 ml, 25.47 mmol) 및 에틸클로로포르메이트(1 ml, 10.46 mmol)를 가하였다. 60분 후 0℃에서 교반하고, 2-피콜릴아민(1.7 ml, 16.82)을 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP 울트라 컬럼(석유 에테르 중의 0 내지 100% 에틸아세테이트의 구배로 용출됨) 100 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(2.29 g, 6.6 mmol, 58%)을 수득하였다.

[3781] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

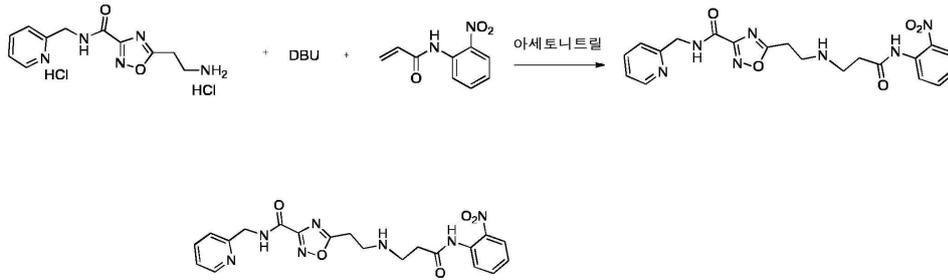
[3782] 5-(2-아미노에틸)-*N*-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드



[3783] 5-(2-아미노에틸)-*N*-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드

[3784] 디옥산(25 ml) 중의 *tert*-부틸 (2-(3-((피리딘-2-일메틸)카바모일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트(2.41 g, 6.94 mmol)의 용액에 디옥산(25 ml) 중의 4M HCl을 가하였다. 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시켜 표제 화합물을 갈색 오일(2.83 g)로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[3785] 5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-*N*-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드

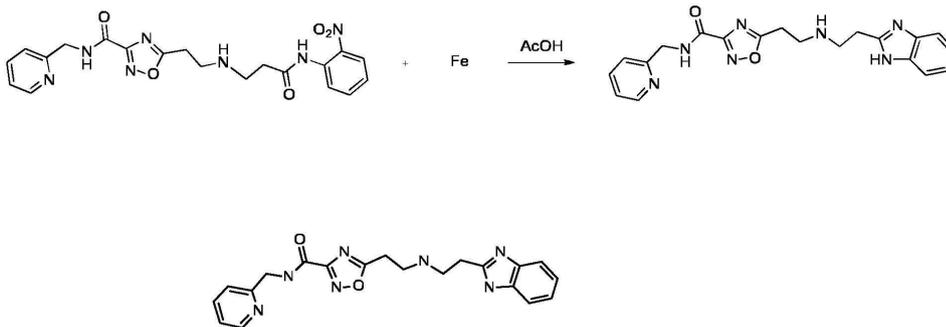


[3786] 5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사아미드

[3787] 둥근 바닥 플라스크 내에, 5-(2-아미노에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사아미드 디하이드로클로라이드(3.48 g, 9.76 mmol)를 질소하에 아세트니트릴(100 ml)에 현탁시키고, 1,8-디아자비사이클로헵탄-7-엔(DBU)(7.1 ml, 47.48 mmol, 4.9 eq)에 이어서 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(1.9 g, 9.89)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 밤새 교반한 다음, 증발시키고, 디클로로메탄 100 ml로 희석하고, 물 50 ml로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP 울트라 컬럼(디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 매번 용출됨) 100 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(0.74 g, 1.7 mmol, 17%)을 수득하였다.

[3788] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 4.4 (s, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H).

[3789] 5-(2-((2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사아미드 (실시예 화합물 278)

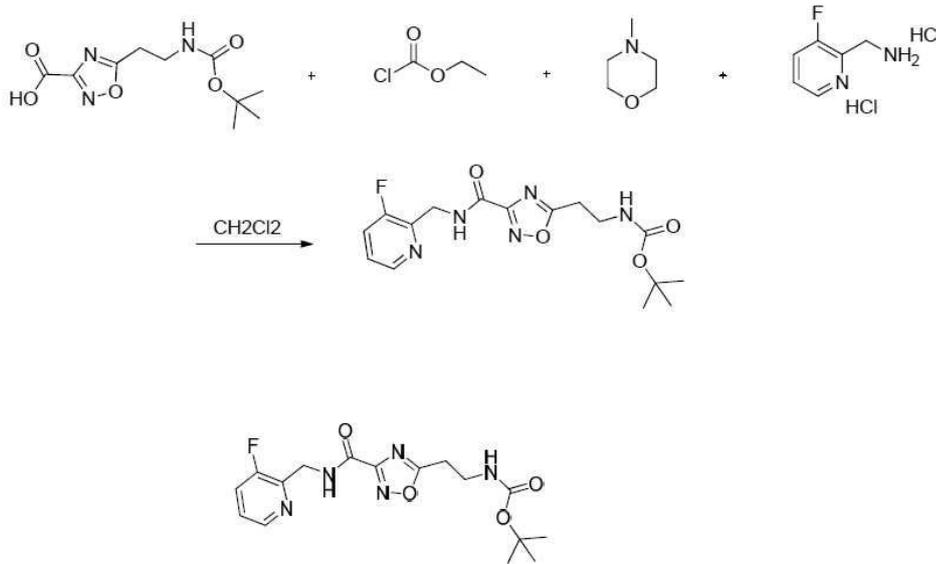


[3790] 5-(2-((2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사아미드

[3791] 5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-N-(피리딘-2-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사아미드(0.74 g, 1.68 mmol)를 질소하에 아세트산(5 ml)에 용해시키고, 철 분말(0.3g)을 가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 톨루엔(50 ml)을 가하고, 혼합물을 증발시켰다. 클로로포름:IPA(4:1, 40 ml)의 혼합물을 가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 6M NaOH 용액을 사용하여 pH 10-12로 염기성화시키고, 여과하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP KP-Si1 컬럼(디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 용출됨) 50 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(0.31 g, 0.8 mmol, 47%)을 수득하였다.

[3792] ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.4 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (m, 2H).

[3793] *tert*-부틸 (2-(3-(((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트

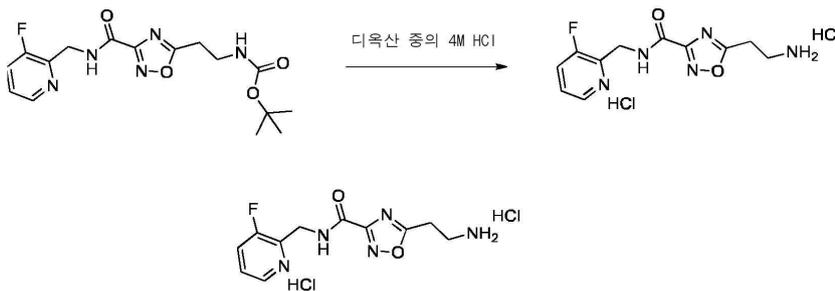


[3794] *tert*-부틸 (2-(3-(((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트

[3795] 디클로로메탄 400 ml 중의 5-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복실산(8.16 g, 31.72 mmol)의 용액에 -5°C에서 4-메틸모르폴린(20 ml, 182 mmol) 및 에틸클로로포르메이트(2.7 ml, 28.24 mmol)를 가하였다. -5°C에서 60분 동안 교반한 후, (3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드(9.50, 47.73)를 가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(400 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP 울트라 컬럼(석유 에테르 중의 0 내지 100% 에틸아세테이트의 구배로 용출됨) 100 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(4.15 g, 11.4 mmol, 36%)을 수득하였다.

[3796] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.3 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

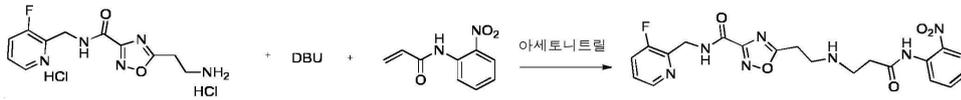
[3797] 5-(2-아미노에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드



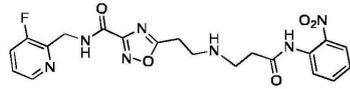
[3798] 5-(2-아미노에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드

[3799] 디옥산(50 ml) 중의 *tert*-부틸 (2-(3-(((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카바모일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)카바메이트(4.23 g, 11.58 mmol)의 용액에 디옥산(50 ml) 중의 4M HCl을 가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시켜 표제 화합물을 갈색 오일(3.78 g)로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[3800] N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드



[3801]



[3802]

N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드

[3803]

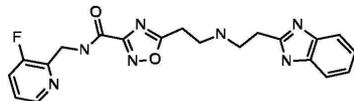
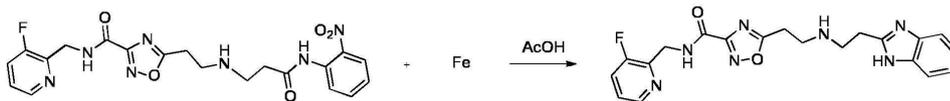
등근 바닥 플라스크 내에, 5-(2-아미노에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드 디하이드로클로라이드(3.72 g, 9.93 mmol)를 아세토니트릴(100 ml)에 질소하에 현탁시키고, 1,8-디아자비스아이클로넨-7-엔(DBU)(7.42 ml, 49.65 mmol, 5 eq)에 이어서 N-(2-니트로페닐)프로프-2-엔아미드(1.91 g, 9.93)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 밤새 교반한 다음, 증발시키고, 디클로로메탄 100 ml로 희석하고, 물 50 ml로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP KP-Sil 컬럼(디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 용출됨) 100 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(1.7 g, 3.7 mmol, 37%)을 수득하였다.

[3804]

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.3 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H).

[3805]

5-(2-((2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드(실시예 화합물 279)



[3806]

5-(2-((2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드

[3807]

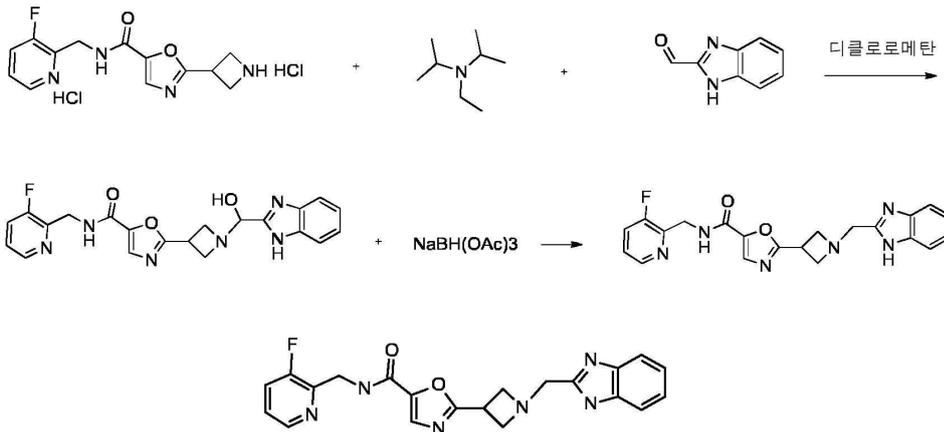
N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-5-(2-((3-((2-니트로페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드(2.3 g, 5.03 mmol)를 아세트산(20 ml)에 질소하에 용해시키고, 철 분말(1.4 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 톨루엔(200 ml)을 가하고, 혼합물을 증발시켰다. 클로로포름:IPA(4:1, 100 ml)의 혼합물을 가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 6M NaOH 용액을 사용하여 pH 10-12로 염기성화시키고, 여과하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP KP-Sil 컬럼(디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 용출됨) 100 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(1.51 g, 3.7 mmol, 74%)을 수득하였다.

[3808]

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.2 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.4 (m, 2H).

[3809]

2-(1-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)아세트산-3-일)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)옥사졸-5-카복사미드(실시예 화합물 280)



2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)아제티딘-3-일)-N-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)옥사졸-5-카복사미드

[3810]

[3811]

둥근 바닥 플라스크 내에서, 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3-옥사졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드(위의 실시예 화합물 2의 제조에서와 유사한 출발 화합물)(4 g, 11.5 mmol)를 질소하에 디클로로메탄(1600 ml)에 희석하고, 디이소프로필에틸아민(20 ml, 115 mmol, 11eq)을 적가하였다. 반응물을 상온에서 10분 동안 교반한 다음, 1H-벤조[d]이미다졸-2-카브알데히드(2g, 13.7 mmol, 1.3eq)를 가하였다. 반응물을 상온에서 18시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(5g, 23.6 mmol, 2.3eq)를 가하고, 반응물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1000 ml)로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SNAP 울트라 컬럼 100 g에 이어서 SNAP NH 컬럼(디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 매년 용출됨) 55 g을 사용하여 정제하여 담갈색 오일(1.34 g, 3.3 mmol, 29%)을 수득하였다.

[3812]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (2H), 3.42 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 2H).

[3813]

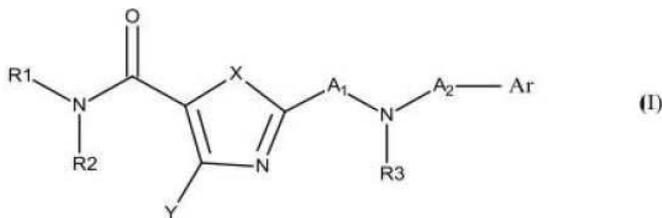
MS(ESI⁺): *m/z* 407 [M+H]⁺.

[3814]

본 발명의 추가 구현에는 하기와 같다:

[3815]

1. 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[3816]

[3817]

여기에서

[3818]

R¹ 및 R²는 동일하거나 상이하며, 독립적으로

[3819]

- 수소,

[3820]

- 선택적으로 치환된 알킬,

[3821]

- 선택적으로 치환된 아릴,

[3822]

- 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 또는

[3823]

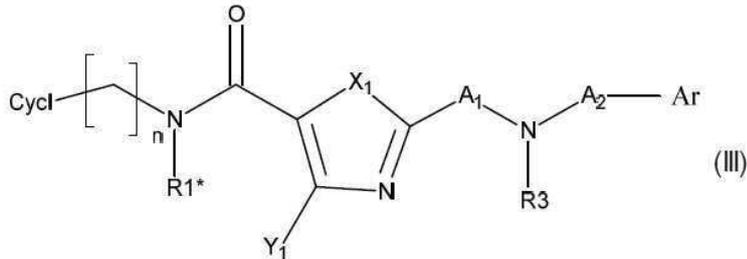
- R¹ 및 R²는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3원 내지 6원 고리를 형성하고, 이는 선택적으로 헤테로원자를 더 포함할 수 있고;

[3824]

X는 O 또는 S이고;

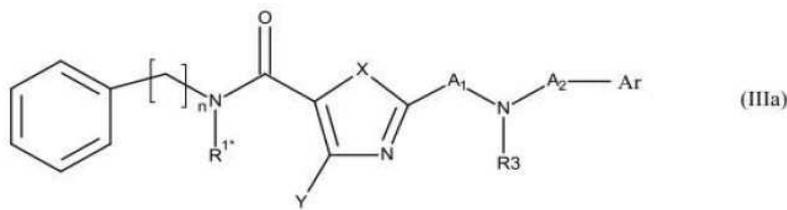
- [3825] Y는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 할로젠이고;
- [3826] A^1 은
- [3827] - 선택적으로 치환된 알칸디일이고;
- [3828] A^2 는
- [3829] - 선택적으로 치환된 알칸디일,
- [3830] - 직접 결합, 또는
- [3831] - 설포닐 그룹이고;
- [3832] R^3 는
- [3833] - 수소, 또는
- [3834] - 선택적으로 치환된 알킬; 또는
- [3835] A^1 과 R^3 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 6원 지방족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리를 형성하고; 또는
- [3836] R^3 과 A^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 지방족 고리를 형성하고; 및
- [3837] Ar은
- [3838] - 선택적으로 치환된 아릴,
- [3839] - 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는
- [3840] - 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이고, 이는 R^3 과 A^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성하는 고리와 융합될 수 있다.
- [3841] 2. 구현예 1에 따른 화합물, 여기에서
- [3842] R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 독립적으로
- [3843] - 수소,
- [3844] - 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는
- [3845] - R^1 과 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3원 내지 6원 고리를 형성하고 선택적으로 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고;
- [3846] X은 O 또는 S이고,
- [3847] Y는 수소 또는 C_1-C_3 -알킬, 예컨대 수소 또는 메틸이고;
- [3848] A^1 은 선택적으로 치환된 알칸디일이고;
- [3849] A^2 는
- [3850] - 선택적으로 치환된 알칸디일, 또는
- [3851] - 직접 결합이고;
- [3852] R^3 은
- [3853] - 수소, 또는
- [3854] - C_1-C_3 -알킬; 또는

[3855] A¹과 R³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 지방족 모노사이클릭 고리를 형성하고; 또는
 [3856] R³과 A²는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 내지 7원 지방족 고리를 형성하고; 및
 [3857] Ar은 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이다.
 [3858] 3. 구현에 1 또는 2에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서
 [3859] 화학식 (III)에 따른 화합물을 형성하며, 적어도 하나의 R¹ 및 R²는 선형, 분지형 또는 환형 알킬 그룹이고, 이는 R^{2*}로 지정된 사이클릭 그룹 "Cycl"으로 치환되고,

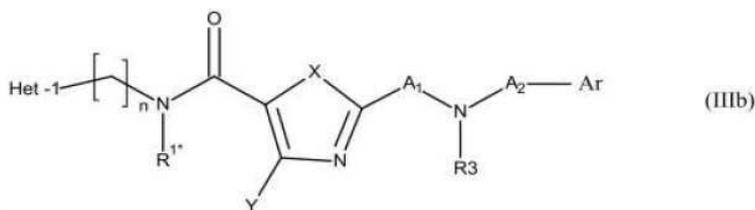


[3860] 여기서,
 [3861] Cycl은
 [3862] - 선택적으로 치환된 아릴, 및
 [3863] - 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고,
 [3864] n은 1 내지 3의 정수이고;
 [3865] R^{1*}로 지정된 R¹ 또는 R²중 나머지는
 [3866] - 수소, 및
 [3867] - 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고, 및
 [3868] X, Y, R³, A¹, A² 및 Ar은 구현에 1 또는 2에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[3870] 4. 구현에 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서 화합물은
 [3871] - 화학식 (IIIa)



[3872] , 또는
 [3873] - 화학식 (IIIb)



[3874] 로 정의되고,
 [3875] 여기서 Het-1은

- [3877] - 선택적으로 치환되고, 선택적으로 융합된 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는
- [3878] - 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 지방족 헤테로사이클릴, 바람직하게는 6원 지방족 헤테로사이클릴이고,
- [3879] 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로 원자, 바람직하게는 N 을 포함하며; 및

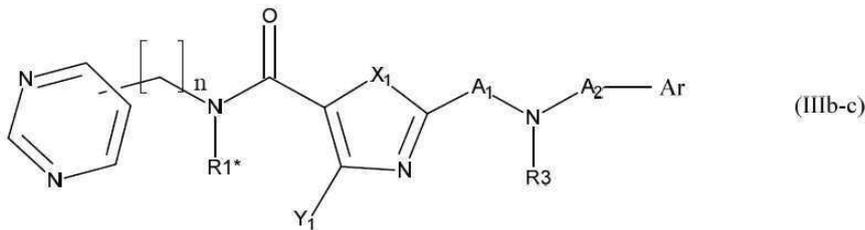
[3880] 여기에서, 각각의 경우, n은 1 내지 3의 정수이고;

[3881] R^{1*}로 지정된 R¹ 또는 R² 중의 나머지는

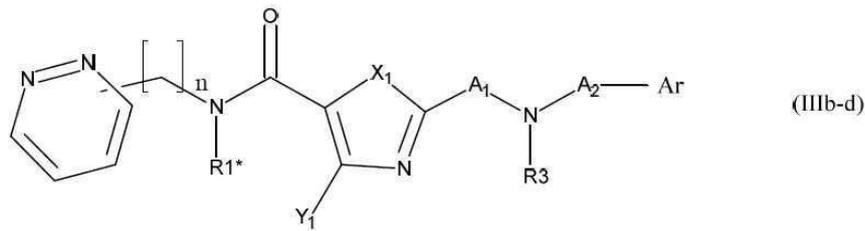
- [3882] - 수소, 및
- [3883] - 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고; 및

[3884] X, Y, R³, A¹, A² 및 Ar은 구현에 1 내지 3에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

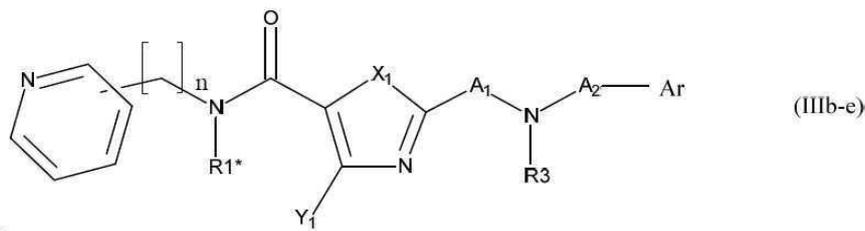
- [3885] 5. 구현에 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서 화합물은
- [3886] - 화학식 (IIIb-c)



- [3887] -
- [3888] - 화학식 (IIIb-d)



- [3889] -
- [3890] - 화학식 (IIIb-e)



- [3891] -
- [3892] 로 정의되고,
- [3893] 여기에서 피리미디닐, 피리다지닐 및 피리디닐 고리는 각각 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개의 추가의 치환 기를 포함할 수 있고; 및

[3894] 여기에서, 각각의 경우, n은 1 내지 3의 정수이고;

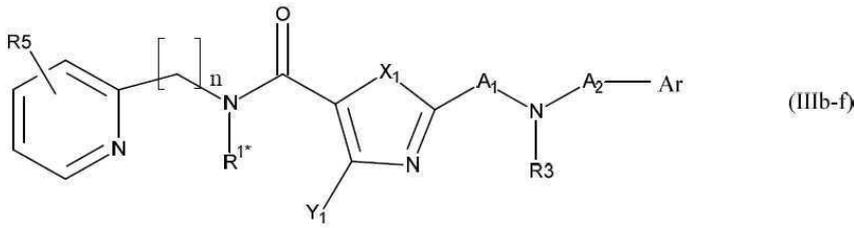
[3895] R^{1*}로 지정된 R¹ 또는 R² 중의 나머지는

- [3896] - 수소, 및
- [3897] - 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고; 및

[3898] X, Y, R³, A¹, A² 및 Ar은 구현예 1 내지 4에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[3899] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서 화합물은

[3900] - 화학식 (IIIb-f)



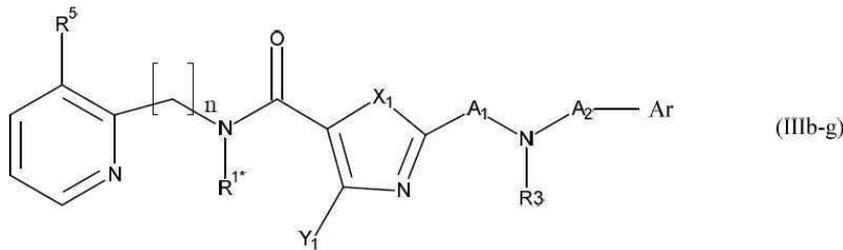
[3901]

[3902] 로 정의되고,

[3903] 여기에서 R⁵는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 선택적 치환기를 나타내며, 이는 바람직하게는 C₁-C₃-알킬 및 할로겐으로부터 선택되며,

[3904] 예컨대 특히

[3905] - 화학식 (IIIb-g)



[3906]

[3907] 의 화합물이고, 여기에서 R⁵는 바람직하게는 C₁-C₃-알킬 및 할로겐으로부터 선택되고, 예컨대 바람직하게는 F이고; 및

[3908] 여기에서, 각각의 경우, n은 1 내지 3의 정수이고;

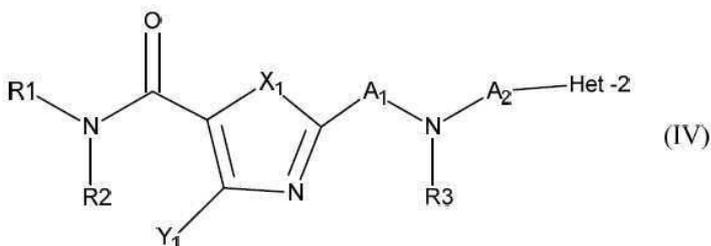
[3909] R^{1*}로 지정된 R¹ 또는 R² 중의 나머지는

[3910] - 수소, 및

[3911] - 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고; 및

[3912] X, Y, R³, A¹, A² 및 Ar은 구현예 1 내지 5에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[3913] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서 화학식 (IV)에 따른 화합물을 형성하며, Ar은 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴이고,



[3914]

[3915] 여기에서 Het-2는

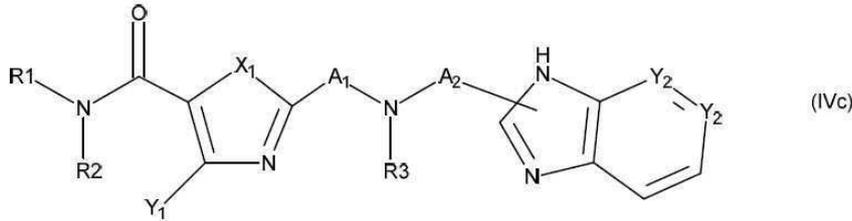
[3916] - 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는

[3917] - 선택적으로 치환된 비사이클릭 헤테로아릴이고, 이는 R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있고, 및

[3918] 여기에서 X, Y, R³, A¹, A² 및 Ar은 구현예 1 내지 6에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[3919] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[3920] - 일반식 (IVc)



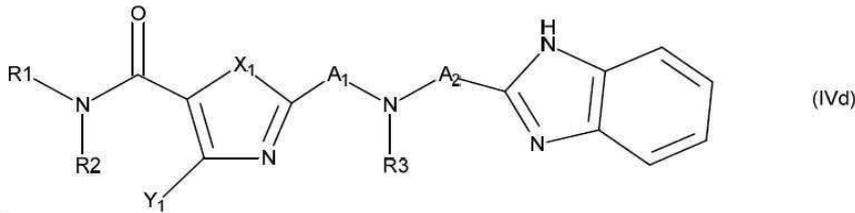
[3921]

[3922] 로 정의되고, 여기에서

[3923] - Y²는 둘 다 C이거나, 또는

[3924] - 하나의 Y²는 N이고 다른 하나의 Y²는 C이고,

[3925] 예컨대 특히 화학식 (IVd)에 따른 화합물이고,



[3926]

[3927] 여기에서, 각각의 경우, Het-2의 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기를 포함할 수 있고; 여기에서 화학식 (IVc) 또는 (IVd)의 Het-2의 비사이클릭 헤테로아릴 고리는 R³과 A²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 형성한 고리와 융합될 수 있고; 및

[3928] 여기에서, 각각의 경우, R¹, R², X, Y, R³, A¹ 및 A²는 구현예 1 내지 7에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[3929] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기에서

[3930] A¹과 A²는 선택적으로 치환된 알칸디일이고, 동일하거나 상이하며, 선택적으로 치환된

[3931] - 메틸렌, 및

[3932] - 에탄-1,2-디일로부터 독립적으로 선택되고, 또는 여기에서

[3933] - A¹과 R³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 4원 지방족 모노사이클릭 고리를 형성한다.

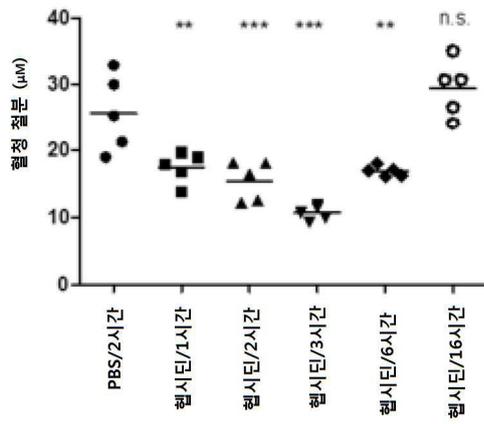
[3934] 10. 약제로서 사용하기 위한, 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 화합물.

[3935] 11. 페로포르틴 억제제로서 사용하기 위한, 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 화합물.

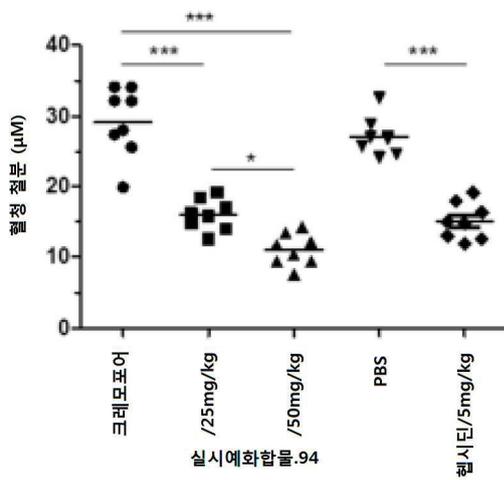
[3936] 12. 페로포르틴에 의하여 매개된 철분 수송의 억제에 사용하기 위한, 또는 철분 수준 증가, 철분 과다를 야기하는 철분 대사 장애, 철분 수준 증가 또는 조직 철분 과다에 관련되거나 이로 인한 질환, 무효 조혈과 연관된 질환, 헵시딘 수준 감소로 인한 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 또는 병원성 미생물, 예컨대 비브리오 패혈증 박테리아에 이용 가능한 철분의 양의 제한하는데 사용하여 감염을 치료하기 위한 보조 요법으로서 사용하기 위한, 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물.

[3937] 13. 구현예 12에 따른 용도를 위한 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물, 여기에서 철분

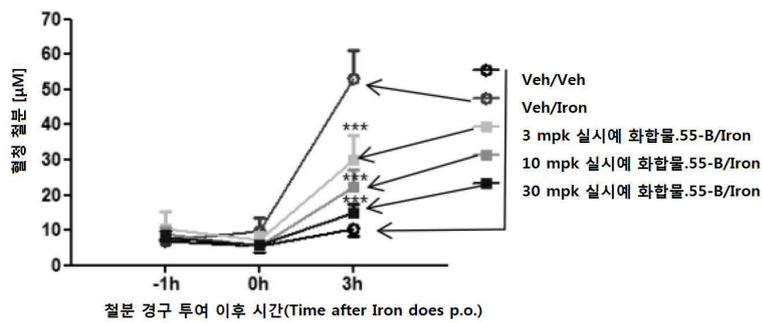
도면3a



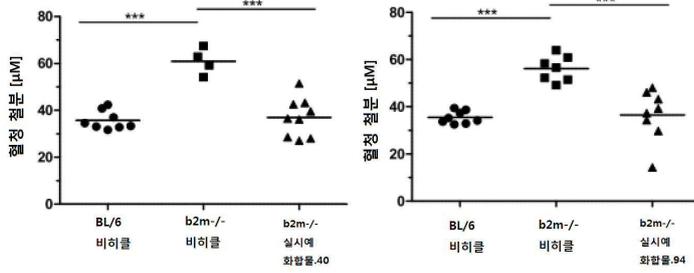
도면3b



도면4



도면5



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Vifor (International) AG

<120> Novel ferroportin inhibitors

<130> H67089WO

<150> EP15191176.5

<151> 2015-10-23

<150> EP15191179.9

<151> 2015-10-23

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> human

<400> 1

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe

1 5

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> forward primer

<400> 2

caggtttgtg agcatcctga a

21

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> reverse primer

<400> 3

ggcggcgact aaggagagg

19