(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0115609
(43) 공개일자 2022년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/56 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 277/56 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7024131
(22) 출원일자(국제) 2020년12월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/046201
(87) 국제공개번호 WO 2021/117846
국제공개일자 2021년06월17일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-224959 2019년12월13일 일본(JP)

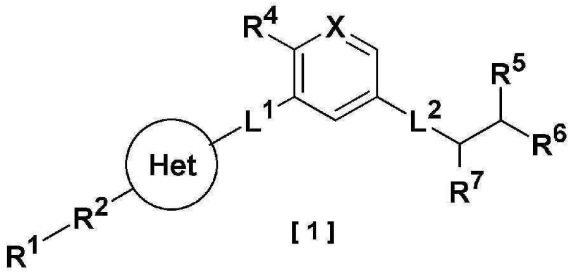
(71) 출원인
니뽄 신야쿠 가부시키가이샤
일본 교토후 6018550 교토시 미나미쿠 깃쇼인니시노쇼몬구치쵸 14
(72) 발명자
아사다 준시
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
하루타 요시나리
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한) 다래

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **PDGF 수용체 키나아제 저해제로서의 화합물 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명의 목적은, PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명으로서, 예를 들면 다음의 식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 들 수 있다.



[1]

본 발명 화합물은, PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖고 있다. 또, 본 발명 화합물은 PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖는 점에서, 호흡기 질환, 암, 평활근 증식성 질환, 혈관 증식성 질환, 자가면역성/염증성 질환, 대사성 질환, 혈관 폐색성 질환 등등의 치료제로서 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/426 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)

(72) 발명자
야쿠시지 히로유키
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
다나카 도루
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
구라모토 가즈야
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
고스기 게이지
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내
후치카미 치아키
일본국 6018550 교토후 교토시 미나미쿠 깃쇼인 니시노쇼 몬구치쵸 14, 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤 내

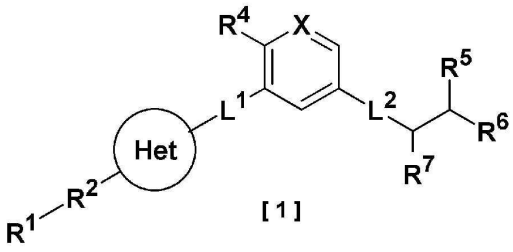
명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물:

[화학식 1]



[1]

[식 중,

R^1은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐아미노, 니트로, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알케닐, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

R^2는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이며,

R^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

R^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

R^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

R^2에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

m은, 0에서 3의 정수이며,

Het는, 5원~10원의 헤테로아릴이고,

L^1은, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이며,

여기에서,

L^1에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

L^1에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

L^1에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며, 그리고,

L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

L^1에서의 m은, 0에서 3의 정수이며,

X는, N 또는 C-R^3이고,

R^3는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이며,

R^4는, 수소 원자, 할로겐 원자, 메틸이고,

L^2는, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -NR^c-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -O-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -O-, -NR^c-CO-NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이며, 여기에서,

L^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

L^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

L^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

L^2에서의 m은, 0에서 3의 정수이며,

R^5는, 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고,

R^6는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이며,

R^7은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 히드록시알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 또는

R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴을 형성한다]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1이, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

R^2가, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -O-, -NR^c-CO-NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이며,

L^1이, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -NR^c-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -O-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이고,

여기에서,

L^1에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_1-C_6 알킬이며,

L^1에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는

L^1에서의 R^a와 L^1에 있어서의 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고, 그리고,

L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이며,

L^1에서의 m이 0에서 2의 정수이고,

X가 N 또는 C-R^3이며,

R^3가 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

R^4가 수소 원자, 할로겐 원자 또는 메틸이며,

L^2가 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 또는 $-NR^c-CO-NR^c-$이고, 여기에서,

L^2에 있어서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자이고,

L^2에서의 m은 1이며,

R^5가 히드록시이고,

R^6가 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이며,

R^7이 수소 원자, C_1-C_6 알킬, 히드록시알킬, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이고,

또는

R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 아릴을 형성하고 있는, 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1이 수소 원자, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

R^2가, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-NR^c-$이며,

L^1이, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-CR^a=CR^b-$이고, 여기에서,

L^1에서의 R^a는, 수소 원자 또는 할로겐 원자이며,

L^1에서의 R^b는, 수소 원자이거나, 또는

L^1에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고,

L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자이며,

L^1에서의 m이 0 또는 1이고,

X가 N 또는 C-R^3이며,

여기에서 R^3는 수소 원자이고,

R^4가 할로겐 원자 또는 메틸이며,

L^2가 -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-이고,

여기에서,

L^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며, 그리고,

L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자이고,

L^2에 있어서의 m은 1이며,

R^5가 히드록시이고,

R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하고 있는, 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

이하의 (1)~(207)로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

(1) 2-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(2) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

(3) 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(4) 5-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(5) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복사미드,

(6) N-(5-{[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

(7) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(프로판-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

(8) 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(9) 5-(4-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(10) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-프로필-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(11) 5-(3-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(12) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(13) 5-(2-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(14) N-(5-{[(2S)-1-히드록시펜탄-2-일]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

(15) 5-[(E)-2-시클로프로필에테닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(16) 5-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(17) 5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(18) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(19)
5-(4-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(20)
5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(21) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

(22) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

(23) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)피리딘-3-카르복사미드,

(24) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(25) 2-[(3,3-디플루오로시클로부틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(26) 2-[(2-시클로프로필에틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(27) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(프로판-2-일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(28) 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(29)
5-(2-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(30) 5-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(31) 5-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(32) 5-(3,5-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(33) 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(34) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

(35) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

(36) 5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(37) 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(38) 2-(tert-부틸아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(39) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로프로필)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(40) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로부틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(41) 2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(42) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(43) 5-(4-시클로프로필페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(44) N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-카르복사미드,

(45) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-카르복사미드,

(46) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(47) 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(48) 2-(시클로프로필메틸)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(49) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-메톡시피리딘-3-카르복사미드,

(50) 5-에톡시-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(51) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

(52) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리미딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

(53) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복사미드,

(54) 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(55) N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(56) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(2-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(57) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(58) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

(59) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-메틸피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

(60) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

(61) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(62) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

(63) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

(64) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

(65) 3-[(6-아미노피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(66) 3-[([2,3'-비피리딘]-5'-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(67) 3-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(68) 3-[(6-시클로프로필피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(69) 3-{[6-(2-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(70) 3-{[6-(3-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(71) 3-{[6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(72) 3-({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피라진-2-일}에티닐)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(73) 5-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(74) 3-[(6-브로모피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(75) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(6-페닐피라진-2-일)에티닐]벤즈아미드,

(76) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

(77) N^{1}-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-N^{3}-(5-페닐피리딘-3-일)벤젠-1,3-디카르복사미드,

(78) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤즈아미드,

(79) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

(80) N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

(81) 3-[([2,3'-비피리딘]-6-일)아미노]-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(82) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(메틸아미노)퀴나졸린-5-일]아미노}벤즈아미드,

(83) 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

(84) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤즈아미드,

(85) 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(86) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드,

(87) 3-{[(1S)-1-([3,4'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(88) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드,

(89) 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(90) 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(91) 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(92) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(93) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(94) 3-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(95) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(96) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(97) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[({5-[(1-히드록시시클로프로필)에티닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-4-메틸벤즈아미드,

(98) 3-[({5-[4-(2-아미노프로판-2-일)페닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(99) 3-({[5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(100) 3-({[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(101) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(102) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(103) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(104)
4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(105) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(106) 3-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(107) 3-({[5-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(108) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(티에노[3,2-b]피리딘-6-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(109)
N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(110) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

(111) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(이미다조[1,2-a]피라진-6-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드,

(112) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(113) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(114) 3-({[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(115) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(116) 3-{[(6-아세트아미도피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(117) 3-[({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(118) 3-{[([2,2'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(119) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(120) 3-[({6-[(시클로프로판카르보닐)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(121) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-페닐피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(122)
N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(123) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸-5-{[(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸]아미노}피리딘-3-카르복사미드,

(124)
메틸{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}카르바메이트,

(125) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(126) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(피리딘-2-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(127) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}모르폴린-4-카르복사미드,

(128) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[2-(4-메톡시페닐)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드,

(129) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-{[(피리딘-3-일)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(130) 3-({[6-(시클로부틸아미노)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(131) 3-{[(5-아미노피라진-2-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(132) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(133) 3-{[(6-{[시클로프로필(메틸)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(134) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(프로판-2-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(135) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(136) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3S)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드

(137) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥산-4-카르복사미드,

(138) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

(139) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥솔란-3-카르

복사미드,

(140) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(141) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(142) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(143) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(144) 3-{[(3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(145) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(146) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(147) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

(148) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(149) N-[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

(150) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

(151) 4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

(152) 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

(153)
N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

(154) 3-{[(5-시클로프로필피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

(155) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

(156)
N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

(157) 5-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]아미노}메틸)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(158)
N-[3-({[6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

(159) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아,

(160) N-[2-플루오로-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

(161) N-[4-플루오로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

(162) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아,

(163) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[2-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우

레아,

(164) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤즈아미드,

(165) 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(166) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드,

(167) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드,

(168) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)옥시]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(169) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드,

(170) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드,

(171) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에톡시}벤즈아미드,

(172) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[1-(5-페닐피리딘-3-일)에톡시]벤즈아미드,

(173) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드,

(174) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[2-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]벤즈아미드,

(175) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[메틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

(176) 3-{[에틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(177) 3-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(178) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(179) 3-[(Z)-2-플루오로-2-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(180) 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(181) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(182) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(183) 3-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(184) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(185) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(186) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(187) 5-{(Z)-2-[5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-일]-2-플루오로에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(188) 5-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(189) 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(190) 5-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(191) 3-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(192) 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(193) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(194) 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(195) 5-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(196) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(197) 3-[(Z)-2-(6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(198) 3-[(Z)-2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(199) 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(200) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-4-메틸벤즈아미드,

(201) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)-4-메틸벤즈아미드,

(202) 3-[(Z)-2-{2-[(시클로프로필메틸)아미노]피리미딘-5-일}-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(203) 3-{(Z)-2-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-2-플루오로에테닐}-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(204) 3-[(Z)-2-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(205) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(206)
3-[(Z)-2-(5-아미노피라진-2-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(207) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드.

청구항 5

제 1 항에 기재한 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물로서, 이하의 (1)~(15)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

(1) 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

(2) 5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카

르복사미드,

(3) 5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(4) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(5) 5-에톡시-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

(6) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(7) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

(8) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

(9) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

(10) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(11) 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

(12) 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(13)
4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

(14) 3-[(Z)-2-(5-아미노피라진-2-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

(15) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 PDGF 수용체 키나아제 저해제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는, PDGF 수용체 키나아제가 관여하는, 폐고혈압증, 강피증, 천식, 폐색성 세기관지염, 폐섬유증(肺線維症), 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia, AML), 호산구 증다 증후군, T림프아구성 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 만성 골수성 백혈병(Chronic myelogenous leukemia, CML), 만성 호산구성 백혈병, 융기성 피부 섬유 육종, 신경교종, 난소암, 혈관 재협착, 아테롬성/폐색성 동맥경화증, 모야모야병(특발성 윌리스 동맥륜 폐색증), 평활근종, 림프맥관근종증 또는 가령 황반변성증(age-related macular degeneration, AMD)의 치료제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 신규 헤테로환 유도체를 유효 성분으로서 함유하는, 폐고혈압증의 예방 및/또는 치료제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 폐동맥성 폐고혈압증(pulmonary arterial hypertension, PAH)은, 구미에서는, 폐고혈압증의 대규모 심포지엄이 5년마다 개최되고 있으며, 2008년 다나 포인트 회의에서는, 안정 시에 우심 카테터 검사를 이용하여 실측한 폐동맥압(PAP)의 평균값(mean PAP)이 25mmHg 이상인 경우에 폐고혈압증이라고 정의되고, 2013년 니스 회의에서도 계속해서 이 정의가 채용되었다. 다나 포인트 분류에서는, 폐고혈압증을 5개의 군, 즉 제1군: PAH, 제2군: 좌심성심질환에 수반하는 폐고혈압증, 제3군: 폐질환 및/또는 저산소 혈증에 수반하는 폐고혈압증, 제4군: 만성혈전색전성 폐고혈압증(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH), 제5군: 상세 불명의 다인자 메커니즘에 수반하는 폐고혈압증으로 분류했다. 이 기본 구조는, 재개정판 폐고혈압증 임상 분류(니스 분류[2013년])에서도 유지되고 있다(비특허문헌 1).

[0003] 또한, 제6회 폐고혈압증 월드 심포지엄(Nice 회의 2018)에 있어서 최신의 폐고혈압증의 정의가 제안되었다. 그 제안 중에서, 24mmHg≥평균 폐동맥압(mPAP)＞20mmHg도 상기 폐고혈압증에 포함된다고 정의하고 있다.

[0004] 혈소판 유래 성장인자(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)는, 동맥의 내측으로부터, 줄기세포가 증식할 수 있는 내막층으로의 동맥 평활근 세포의 유주를 자극할 수 있다. PDGF의 모든 이소형(isoforms)에 의해 유발되는 세포증식은, PDGF 수용체에 결합하는 리간드에 의해 매개된다.

[0005] PDGF 수용체는, 클래스 III 티로신 키나아제 패밀리에 속하고 있고, 타입 A(또는 타입 알파) 및 타입 B(또는 타입 베타)라고 불리는 2개의 수용체 서브 타입으로 이루어진다. PDGF 수용체 패밀리의 다른 멤버에는, 콜로니 자극인자 1수용체(Colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R), KIT 및 FLT3이 포함된다.

[0006] KIT는, PDGF 수용체 패밀리에 속하는 또 하나의 수용체 티로신 키나아제이며, 통상은 조혈성 전구세포, 마스트 세포 및 배세포에 발현한다. KIT의 발현은, 마스트 세포 백혈병, 배세포성 종양, 소세포 폐암, 소화관 간질종양(Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST), 급성 골수성 백혈병(AML), 신경아세포종, 흑색종, 난소암, 유방암을 포함한 몇 가지 암에 관여하고 있는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1).

[0007] 이마티닙은, PDGF 수용체 키나아제 저해 작용을 갖고, 폐동맥성 폐고혈압증을 대상으로 한 P3 시험에 있어서 유효성을 나타냈다. 그러나, 골수억제 등의 부작용에 의해 인용성(忍容性)이 불충분했기 때문에 승인에는 이르지 못했다.

[0008] 특허문헌 1에는, 일반식 [1]의 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염이, PDGF 수용체 키나아제 또는 PDGF 수용체 키나아제 및 KIT 저해제인 것이 기재되어 있다.

[0009] 그러나, 지금까지 골수억제 작용과, 골수조혈에 관여하는 수용체형 티로신 키나아제인 KIT의 저해 작용과의 관련성은 알려져 있지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) WO2013/033620호 공보

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Smolich 외, Blood, 97, 1413-1421.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 유효성과 안전성의 밸런스가 우수한 폐동맥성 폐고혈압증의 예방 및/또는 치료제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

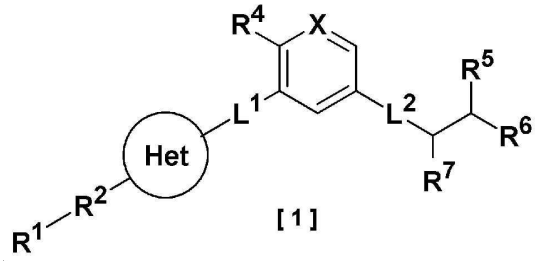
[0013] 본 발명자들은, 골수억제 작용과, 골수조혈에 관여하는 수용체형 티로신 키나아제인 KIT의 저해 작용과의 관련성을 찾아냈다. 즉, 본 발명자들은, KIT 키나아제의 저해 활성에 대해, 높은 PDGF 수용체 키나아제의 저해 활성을 갖는 하기의 일반식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물(명세서 중, 본 발명 화합물이라고 칭하는 경우가 있다.)이, 폐동맥 평활근 세포에 대한 증식 억제 작용을 나타내는 동시에, 적아구계 콜로니의 형성 억제 작용이 저감되는 것을 찾아내어, 본 발명을 완성했다.

[0014] 즉, 본 발명은, 이하의 (항 1)~(항 8)의 발명을 들 수 있다.

[0015] (항 1)

[0016] 다음의 식 [1]

[0017] [화학식 1]

[0018] 

[1]

[0019] [식 중,

[0020] R^1은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐아미노, 니트로, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알케닐, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

[0021] R^2는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이며,

[0022] R^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0023] R^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

[0024] R^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

[0025] R^2에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0026] m은, 0에서 3의 정수이며,

[0027] Het는, 5원~10원의 헤테로아릴이고,

[0028] L^1은, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이며,

[0029] 여기에서,

[0030] L^1에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0031] L^1에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

[0032] L^1에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며, 그리고,

[0033] L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0034] L^1에서의 m은, 0에서 3의 정수이며,

[0035] X는, N 또는 C-R^3이고,

[0036] R^3는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이며,

[0037] R^4는, 수소 원자, 할로겐 원자, 메틸이고,

[0038] L^2는, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -NR^c-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -O-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -O-, -NR^c-CO-NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이며, 여기에서,

[0039] L^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0040] L^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나, 또는

[0041] L^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

[0042] L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0043] L^2에서의 m은, 0에서 3의 정수이며,

[0044] R^5는, 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고,

[0045] R^6는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이며,

[0046] R^7은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 히드록시알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 또는

[0047] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴을 형성한다]로 표시되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

[0048] (항 2)

[0049] R^1이, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

[0050] R^2가, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -O-, -NR^c-CO-NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이며,

[0051] L^1이, 결합손, -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-, -NR^c-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-O-, -O-$(CR^aR^b)_m$-, -$(CR^aR^b)_m$-, -NR^c-, -CR^a=CR^b- 또는 -C≡C-이고,

[0052] 여기에서,

[0053] L^1에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_1-C_6 알킬이며,

[0054] L^1에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는

[0055] L^1에서의 R^a와 L^1에서의 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고, 그리고,

[0056] L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이며,

[0057] L^1에서의 m이 0에서 2의 정수이고,

[0058] X가 N 또는 C-R^3이며,

[0059] R^3가 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0060] R^4가 수소 원자, 할로겐 원자 또는 메틸이며,

[0061] L^2가 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 또는 $-NR^c-CO-NR^c-$이고, 여기에서,

[0062] L^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며,

[0063] L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자이고,

[0064] L^2에서의 m은 1이며,

[0065] R^5가 히드록시이고,

[0066] R^6가 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이며,

[0067] R^7이 수소 원자, C_1-C_6 알킬, 히드록시알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이고,

[0068] 또는

[0069] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 아릴을 형성하고 있는, 항 1에 기재한 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

[0070] (항 3)

[0071] R^1이 수소 원자, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이고,

[0072] R^2가, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-NR^c-$이며,

[0073] L^1이, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-CR^a=CR^b-$이고,

[0074] 여기에서,

[0075] L^1에서의 R^a는, 수소 원자 또는 할로겐 원자이며,

[0076] L^1에서의 R^b는, 수소 원자이거나, 또는

[0077] L^1에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고,

[0078] L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자이며,

[0079] L^1에서의 m이 0 또는 1이고,

[0080] X가 N 또는 C-R^3이며,

[0081] 여기에서 R^3는 수소 원자이고,

[0082] R^4가 할로겐 원자 또는 메틸이며,

[0083] L^2가 -$(CR^aR^b)_m$-NR^c-이고,

[0084] 여기에서 L^2에서의 R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하며, 그리고,

[0085] L^2에서의 R^c는 각각 독립하여, 수소 원자이고,

[0086] L^2에서의 m은 1이며,

[0087] R^5가 히드록시이고,

[0088] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하고 있는, 항 1에 기재한 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

[0089] (항 4)

[0090] 이하의 (1)~(207)로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항 1에 기재한 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

[0091] (1) 2-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0092] (2) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

[0093] (3) 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0094] (4) 5-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0095] (5) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복사미드,

[0096] (6) N-(5-{[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

[0097] (7) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(프로판-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

[0098] (8) 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0099] (9) 5-(4-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0100] (10) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-프로필-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0101] (11) 5-(3-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0102] (12) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0103] (13) 5-(2-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0104] (14) N-(5-{[(2S)-1-히드록시펜탄-2-일]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드,

[0105] (15) 5-[(E)-2-시클로프로필에테닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카

르복사미드,

[0106] (16) 5-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0107] (17) 5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0108] (18) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0109] (19)
5-(4-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0110] (20)
5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0111] (21) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

[0112] (22) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

[0113] (23) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)피리딘-3-카르복사미드,

[0114] (24) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0115] (25) 2-[(3,3-디플루오로시클로부틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0116] (26) 2-[(2-시클로프로필에틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0117] (27) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(프로판-2-일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0118] (28) 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0119] (29)
5-(2-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0120] (30) 5-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0121] (31) 5-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0122] (32) 5-(3,5-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0123] (33) 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0124] (34) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

[0125] (35) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드,

[0126] (36) 5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0127] (37) 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0128] (38) 2-(tert-부틸아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0129] (39) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로프로필)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0130] (40) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로부틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0131] (41) 2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0132] (42) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0133] (43) 5-(4-시클로프로필페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0134] (44) N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-카르복사미드,

[0135] (45) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-카르복사미드,

[0136] (46) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0137] (47) 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0138] (48) 2-(시클로프로필메틸)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0139] (49) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-메톡시피리딘-3-카르복사미드,

[0140] (50) 5-에톡시-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0141] (51) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

[0142] (52) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리미딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드,

[0143] (53) N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복사미드,

[0144] (54) 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0145] (55) N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0146] (56) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(2-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0147] (57) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0148] (58) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

[0149] (59) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-메틸피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

[0150] (60) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드,

[0151] (61) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0152] (62) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

[0153] (63) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

[0154] (64) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드,

[0155] (65) 3-[(6-아미노피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0156] (66) 3-[([2,3'-비피리딘]-5'-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0157] (67) 3-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0158] (68) 3-[(6-시클로프로필피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0159] (69) 3-{[6-(2-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0160] (70) 3-{[6-(3-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0161] (71) 3-{[6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0162] (72) 3-({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피라진-2-일}에티닐)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0163] (73) 5-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0164] (74) 3-[(6-브로모피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0165] (75) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(6-페닐피라진-2-일)에티닐]벤즈아미드,

[0166] (76) 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0167] (77) N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-N^3-(5-페닐피리딘-3-일)벤젠-1,3-디카르복사미드,

[0168] (78) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤즈아미드,

[0169] (79) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

[0170] (80) N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

[0171] (81) 3-[([2,3'-비피리딘]-6-일)아미노]-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0172] (82) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(메틸아미노)퀴나졸린-5-일]아미노}벤즈아미드,

[0173] (83) 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0174] (84) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤즈아미드,

[0175] (85) 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0176] (86) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드,

[0177] (87) 3-{[(1S)-1-([3,4'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0178] (88) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드,

[0179] (89) 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0180] (90) 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0181] (91) 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0182] (92) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0183] (93) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0184] (94) 3-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0185] (95) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0186] (96) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0187] (97) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[({5-[(1-히드록시시클로프로필)에티닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-4-메틸벤즈아미드,

[0188] (98) 3-[({5-[4-(2-아미노프로판-2-일)페닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0189] (99) 3-({[5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0190] (100) 3-({[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0191] (101) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0192] (102) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0193] (103) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0194] (104) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0195] (105) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0196] (106) 3-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0197] (107) 3-({[5-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0198] (108) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(티에노[3,2-b]피리딘-6-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0199] (109) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0200] (110) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

[0201] (111) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(이미다조[1,2-a]피라진-6-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드,

[0202] (112) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0203] (113) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0204] (114) 3-({[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0205] (115) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0206] (116) 3-{[(6-아세트아미도피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0207] (117) 3-[({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0208] (118) 3-{[([2,2'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0209] (119) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0210] (120) 3-[({6-[(시클로프로판카르보닐)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0211] (121) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-페닐피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0212] (122) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0213] (123) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸-5-{[(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸]아미노}피리딘-3-카르복사미드,

[0214] (124) 메틸 {5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}카르바메이트,

[0215] (125) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0216] (126) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(피리딘-2-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0217] (127) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}모르폴린-4-카르복사미드,

[0218] (128) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[2-(4-메톡시페닐)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드,

[0219] (129) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-{[(피리딘-3-일)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0220] (130) 3-({[6-(시클로부틸아미노)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0221] (131) 3-{[(5-아미노피라진-2-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0222] (132) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0223] (133) 3-{[(6-{[시클로프로필(메틸)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0224] (134) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(프로판-2-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0225] (135) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0226] (136) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3S)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[0227] (137) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥산-4-카르복사미드,

[0228] (138) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드,

[0229] (139) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥솔란-3-카르복사미드,

[0230] (140) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0231] (141) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0232] (142) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0233] (143) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0234] (144) 3-{[(3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0235] (145) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0236] (146) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0237] (147) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

[0238] (148) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0239] (149) N-[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

[0240] (150) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

[0241] (151) 4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드,

[0242] (152) 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0243] (153)
N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

[0244] (154) 3-{[(5-시클로프로필피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0245] (155) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0246] (156)
N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

[0247] (157) 5-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]아미노}메틸)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0248] (158)
N-[3-({[6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

[0249] (159) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아,

[0250] (160) N-[2-플루오로-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

[0251] (161) N-[4-플루오로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아,

[0252] (162) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아,

[0253] (163) N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[2-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아,

[0254] (164) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤즈아미드,

[0255] (165) 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0256] (166) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드,

[0257] (167) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드,

[0258] (168) 3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)옥시]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0259] (169) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드,

[0260] (170) 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드,

[0261] (171) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에톡시}벤즈아미드,

[0262] (172) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[1-(5-페닐피리딘-3-일)에톡시]벤즈아미드,

[0263] (173) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드,

[0264] (174) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[2-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]벤즈아미드,

[0265] (175) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[메틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드,

[0266] (176) 3-{[에틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0267] (177) 3-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0268] (178) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0269] (179) 3-[(Z)-2-플루오로-2-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0270] (180) 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0271] (181) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0272] (182) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0273] (183) 3-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0274] (184) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0275] (185) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0276] (186) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0277] (187) 5-{(Z)-2-[5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-일]-2-플루오로에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0278] (188) 5-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0279] (189) 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0280] (190) 5-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0281] (191) 3-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0282] (192) 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0283] (193) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0284] (194) 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0285] (195) 5-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0286] (196) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0287] (197) 3-[(Z)-2-(6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0288] (198) 3-[(Z)-2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0289] (199) 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0290] (200) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-4-메틸벤즈아미드,

[0291] (201) 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)-4-메틸벤즈아미드,

[0292] (202) 3-[(Z)-2-{2-[(시클로프로필메틸)아미노]피리미딘-5-일}-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0293] (203) 3-{(Z)-2-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-2-플루오로에테닐}-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0294] (204) 3-[(Z)-2-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0295] (205) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0296] (206)
3-[(Z)-2-(5-아미노피라진-2-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0297] (207) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드.

[0298] (항 5)

[0299] 항 1에 기재한 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물로서, 이하의 (1)~(15)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 또는 그 용매화물.

[0300] (1) 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드,

[0301] (2) 5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0302] (3) 5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0303] (4) 5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0304] (5) 5-에톡시-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드,

[0305] (6) 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0306] (7) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드,

[0307] (8) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드,

[0308] (9) N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드,

[0309] (10) 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0310] (11) 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드,

[0311] (12) 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0312] (13) 4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드,

[0313] (14) 3-[(Z)-2-(5-아미노피라진-2-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드,

[0314] (15) 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드.

[0315] (항 6)

[0316] 항 1~5 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

[0317] (항 7)

[0318] 항 1~5 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 PDGF 수용체 키나아제 저해제.

[0319] (항 8)

[0320] 항 1~5 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염, 또는 그 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는, PDGF 수용체 키나아제가 관여하는, 폐고혈압증, 강피증, 천식, 폐색성 세기관지염, 폐섬유증(肺線維症), 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia, AML), 호산구 증다 증후군, T림프아구성 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 만성 골수성 백혈병(Chronic myelogenous leukemia, CML), 만성 호산구성 백혈병, 융기성 피부 섬유 육종, 신경교종, 난소암, 혈관 재협착, 아테롬성/폐색성 동맥경화증, 모야모야병(특발성 윌리스 동맥륜 폐색증), 평활근종, 림프맥관근종증 또는 가령 황반변성증(age-related macular degeneration, AMD)의 치료제.

발명의 효과

[0321] 본 발명 화합물은 PDGF 수용체 키나아제를 저해하기 때문에, PDGF 수용체 키나아제가 관여하는 질환(예를 들면, 호흡기 질환, 암, 평활근 증식성 질환, 혈관 증식성 질환, 자가면역성/염증성 질환, 대사성 질환, 혈관 폐색성 질환 등)의 치료제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0322] 이하에 본 명세서에 있어서 이용되는 각각의 용어의 의미를 설명한다. 각각의 용어는 특별히 언급이 없는 한, 단독으로 이용되는 경우도, 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 경우도, 동일한 의미로 이용된다.

[0323] 「할로겐 원자」란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 나타낸다.

[0324] 「알킬」로는, 예를 들면, 직쇄 또는 분지쇄의 1개~6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개~4개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1개~3개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 들 수 있다. 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필, tert-펜틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, sec-헥실, 1-에틸부틸, 이소헥실, 네오헥실, 1,1-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 1,2,2-트리메틸프로필, 2,2-디메틸부틸 등을 들 수 있다.

[0325] 「모노알킬아미노」, 「알킬카르보닐옥시」, 「디알킬아미노」, 「알킬카르보닐아미노」, 「알킬술포닐」, 「아미노알킬」 및 「알킬카르보닐」의 알킬 부분으로는, 상기와 마찬가지의 「알킬」을 들 수 있다.

[0326] 「알케닐」로는, 임의의 위치에 하나 이상의 이중 결합을 갖는, 직쇄 또는 분지쇄의 2개~10개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개~8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2개~6개, 더욱 바람직하게는 2개~4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소기를 나타낸다. 구체적으로는, 비닐, 알릴, 2-메틸프로페닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 프레닐, 부타디에닐, 펜테닐, 이소펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 이소헥세닐, 헥사디에닐 등을 들 수 있다.

[0327] 「아미노」란 $-NH_2$를 나타낸다.

[0328] 「아미노알킬」이란, 아미노기가, 상기 「알킬」의 탄소 원자에 결합하고 있는 수소 원자와 치환된 기를 나타낸다. 예를 들면, 구체적으로는, 아미노메틸, 1-아미노에틸, 2-아미노에틸, 1-아미노프로필, 2-아미노프로필, 2-아미노프로판-2-일, 3-아미노프로필 등을 들 수 있다.

[0329] 「모노알킬아미노」란, 상기 「알킬」이 아미노기의 질소 원자와 결합하고 있는 수소 원자 1개와 치환된 기를 나타낸다. 구체적으로는, 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노 등을 들 수 있다.

[0330] 「히드록시알킬」이란, 히드록시기가, 상기 「알킬」의 탄소 원자에 결합하고 있는 수소 원자와 치환된 기를 나타낸다. 예를 들면, 구체적으로는, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시프로필, 2-히드록시프로필 등을 들 수 있다.

[0331] 「알킬카르보닐」이란, 상기 「알킬」이 카르보닐기에 결합한 기를 의미한다. 예를 들면, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, tert-부틸카르보닐, 이소부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, 펜틸카르보닐, 이소펜틸카르보닐, 헥실카르보닐 등을 들 수 있다.

[0332] 「할로알킬」이란, 상기 「할로겐 원자」가, 상기 「알킬」의 수소 원자와 치환된 기를 나타낸다. 구체적으로는, 예를 들면, 플루오로메틸, 클로로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸 및 트리플루오로에틸 등을 들 수 있다.

[0333] 「알콕시」란, 상기 「알킬」이, 산소 원자에 결합한 기를 나타낸다. 예를 들면, 직쇄 또는 분지쇄의 1개~6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개~4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시를 들 수 있다. 구체적으로는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜틸옥시 및 n-헥실옥시 등을 들 수 있다.

[0334] 「할로알콕시」의 알콕시 부분으로는, 상기와 마찬가지의 「알콕시」를 들 수 있다.

[0335] 「아릴」로는, 예를 들면, 단환(單環)~3환성으로서, 탄소수가 6~14개인 방향족 탄화수소기를 들 수 있다. 구체적으로는, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴, 9-안트릴, 1-페난트릴, 2-페난트릴, 3-페난트릴, 4-페난트릴, 10-페난트릴 등을 들 수 있다. 그중에서도 페닐이 바람직하다.

[0336] 「시클로알킬」이란, 단환~3환성으로서, 환상의 비방향족 탄화수소기를 들 수 있다. 구체적으로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸을 들 수 있다.

[0337] 상기의 「비방향족 탄소환식기」는, 가교식 탄화수소기여도 된다. 이러한 가교식 탄화수소기로는, 예를 들면,

[0338] · 비시클로[2.2.1]헵타닐(예를 들면, 비시클로[2.2.1]헵탄-1-일, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일, 비시클로[2.2.1]헵탄-7-일),

[0339] · 비시클로[1.1.1]펜타닐(예를 들면, 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일, 비시클로[1.1.1]펜탄-2-일),

[0340] · 비시클로[4.1.0]헵타닐(예를 들면, 비시클로[4.1.0]헵탄-1-일, 비시클로[4.1.0]헵탄-2-일, 비시클로[4.1.0]헵

탄-3-일, 비시클로[4.1.0]헵탄-7-일),

[0341] · 비시클로[2.2.2]옥타닐(예를 들면, 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일, 비시클로[2.2.2]옥탄-2-일),

[0342] · 비시클로[3.1.1]헵타닐(예를 들면, 비시클로[3.1.1]헵탄-1-일, 비시클로[3.1.1]헵탄-2-일, 비시클로[3.1.1]헵탄-3-일, 비시클로[3.1.1]헵탄-6-일) 또는

[0343] · 큐반-1-일을 들 수 있다.

[0344] 상기의 「비방향족 탄소환식기」는, 스피로환식기여도 된다. 이러한 스피로환식기로는, 예를 들면,

[0345] · 스피로[3.3]헵타닐(예를 들면, 스피로[3.3]헵탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일),

[0346] · 스피로[4.4]노나닐(예를 들면, 스피로[4.4]노난-1-일, 스피로[4.4]노난-2-일),

[0347] · 스피로[5.5]운데카닐(예를 들면, 스피로[5.5]운데칸-1-일, 스피로[5.5]운데칸-2-일, 스피로[5.5]운데칸-3-일) 또는

[0348] · 스피로[2.5]옥타닐(예를 들면, 스피로[2.5]옥탄-1-일, 스피로[2.5]옥탄-4-일, 스피로[2.5]옥탄-5-일, 스피로[2.5]옥탄-6-일)을 들 수 있다.

[0349] 「헤테로아릴」로는, 예를 들면, 단환~3환성으로서, 구성 원자로서, 질소 원자, 산소 원자, 유황 원자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자 1~3개를 갖고, 탄소수가 6~14개인 방향환을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면,

[0350] · 푸릴(예를 들면, 2-푸릴, 3-푸릴),

[0351] · 티에닐(예를 들면, 2-티에닐, 3-티에닐),

[0352] · 피롤릴(예를 들면, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴),

[0353] · 이미다졸릴(예를 들면, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴),

[0354] · 피라졸릴(예를 들면, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴),

[0355] · 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-일),

[0356] · 테트라졸릴(예를 들면, 1-테트라졸릴, 2-테트라졸릴, 5-테트라졸릴),

[0357] · 옥사졸릴(예를 들면, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴),

[0358] · 이소옥사졸릴(예를 들면, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴),

[0359] · 옥사디아졸릴(예를 들면, 1,3,4-옥사디아졸-2-일),

[0360] · 티아졸릴(예를 들면, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴),

[0361] · 티아디아졸릴(예를 들면, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴),

[0362] · 이소티아졸릴(예를 들면, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴),

[0363] · 피리딜(예를 들면, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜),

[0364] · 피리다지닐(예를 들면, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐),

[0365] · 피리미디닐(예를 들면, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐),

[0366] · 피라지닐(예를 들면, 2-피라지닐),

[0367] · 벤조티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-벤조티아디아졸-4-일, 1,2,3-벤조티아디아졸-5-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-5-일),

[0368] · 벤조티아졸릴(예를 들면, 벤조티아졸-2-일, 벤조티아졸-4-일, 벤조티아졸-5-일, 벤조티아졸-6-일, 벤조티아졸-7-일),

[0369] · 인돌릴(예를 들면, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 인돌-6-일, 인돌-7-일,),

[0370] · 벤조티오페닐(예를 들면, 1-벤조티오펜-2-일, 1-벤조티오펜-3-일, 1-벤조티오펜-4-일, 1-벤조티오펜-5-일, 1-

벤조티오펜-6-일, 1-벤조티오펜-7-일),

[0371] · 1,1-디옥소-1-벤조티오페닐(예를 들면, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-2-일, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-3-일, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-4-일, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-5-일, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-6-일, 1,1-디옥소-1-벤조티오펜-7-일),

[0372] · 퀴놀릴(퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 퀴놀린-8-일) 또는

[0373] · 1,3-벤즈옥사졸-2-일을 들 수 있다.

[0374] 「헤테로시클로알킬」이란, 질소 원자, 산소 원자, 유황 원자로부터 선택되는 동일 또는 다른 헤테로 원자를 환내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 환상의 비방향족 복소환식기를 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면,

[0375] · 옥세타닐(예를 들면, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐),

[0376] · 아제티디닐(예를 들면, 2-아제티디닐, 3-아제티디닐),

[0377] · 테트라히드로피라닐(예를 들면, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐),

[0378] · 1,4-디옥사닐(예를 들면, 1,4-디옥산-2-일),

[0379] · 1,3-디옥사닐(예를 들면, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥산-4-일, 1,3-디옥산-5-일),

[0380] · 피롤리디닐(예를 들면, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐),

[0381] · 피페리디닐(예를 들면, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐),

[0382] · 피페라지닐(예를 들면, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 3-피페라지닐),

[0383] · 아제파닐(예를 들면, 1-아제파닐, 2-아제파닐, 3-아제파닐, 4-아제파닐),

[0384] · 아조카닐(예를 들면, 1-아조카닐, 2-아조카닐, 3-아조카닐, 4-아조카닐, 5-아조카닐),

[0385] · 호모피페리디닐(예를 들면, 2-호모피페리디닐, 3-호모피페리디닐, 4-호모피페리디닐),

[0386] · 모르폴리닐(예를 들면, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐),

[0387] · 티오모르폴리닐(예를 들면, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐) 또는

[0388] · 테트라히드로푸릴(2-테트라히드로푸릴, 3-테트라히드로푸릴)을 들 수 있다.

[0389] 상기의 「헤테로시클로알킬」은, 가교환식기여도 된다. 이러한 가교환식기로는, 예를 들면,

[0390] · 3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐(예를 들면, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-1-일, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일),

[0391] · 퀴누클리디닐(예를 들면, 퀴누클리딘-2-일, 퀴누클리딘-3-일, 퀴누클리딘-4-일) 또는

[0392] · 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵타닐(예를 들면, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-1-일, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-2-일, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-7-일)을 들 수 있다.

[0393] 상기의 「헤테로시클로알킬」은, 스피로환식기여도 된다. 이러한 스피로환식기로는, 예를 들면,

[0394] · 6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일(예를 들면, 6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일, 6-아자스피로[2.5]옥탄-4-일, 6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일),

[0395] · 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-일(예를 들면, 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-일, 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-일, 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일),

[0396] · 2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-일(예를 들면, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-5-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-6-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일),

[0397] · 7-아자스피로[3.5]노나닐(예를 들면, 7-아자스피로[3.5]노난-1-일, 7-아자스피로[3.5]노난-2-일, 7-아자스피로[3.5]노난-5-일, 7-아자스피로[3.5]노난-6-일) 또는

[0398] ·2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐(예를 들면, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-1-일, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일)을 들 수 있다.

[0399] 이하, 식 [1]의 각 기호에 대해서 설명한다.

[0400] 식 [1]에서의 R^1은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 니트로, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알케닐, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이다.

[0401] 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고,

[0402] 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하며,

[0403] 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 또는 이미다조[1,2-b]피리다지닐이 더욱 바람직하다.

[0404] R^2는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이다.

[0405] 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b$ 또는 $-C\equiv C-$가 바람직하고,

[0406] 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, 또는 $-NR^c-$가 보다 바람직하다.

[0407] R^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0408] 수소 원자 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0409] R^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0410] 수소 원자 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0411] R^2에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0412] 수소 원자가 바람직하다.

[0413] Het는, 5원~10원의 헤테로아릴이다.

[0414] 티아졸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일, 티에노[3,2-b]피리디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, 피라졸로[5,1-b]티아졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딜, 또는 피라졸로[1,5-a]피리딜이 바람직하고,

[0415] 티아졸릴, 피리딜, 또는 피리미디닐이 보다 바람직하다.

[0416] L^1은, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이다.

[0417] 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$가 바람직하고,

[0418] $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$가 더욱 바람직하다.

[0419] L^1에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성한다.

[0420] 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0421] L^1에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성한다.

[0422] 수소 원자 또는 R^a와 R^b가 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0423] L^1에서의 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0424] 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬이 바람직하고,

[0425] 수소 원자가 보다 바람직하다.

[0426] L^2는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-O-(CR^aR^b)_m-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-NR^c-CO-NR^c-$, $-CR^a=CR^b-$ 또는 $-C\equiv C-$이다.

[0427] 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, 또는 $-NR^c-CO-NR^c-$가 바람직하고, 결합손, 또는 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 보다 바람직하다.

[0428] L^2에서의 R^a는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 R^b와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성한다.

[0429] L^2에서의 R^a로는, R^b와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0430] L^2에서의 R^b는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 R^a와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성한다.

[0431] L^2에서의 R^b로는, R^a와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것이 바람직하다.

[0432] L^2에서의 R^c는, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0433] L^2에서의 R^c로는 각각 독립하여, 수소 원자가 바람직하다.

[0434] R^4는, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 메틸이다.

[0435] 할로겐 원자, 또는 메틸이 바람직하다.

[0436] R^5는, 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이다.

[0437] 히드록시가 바람직하다.

[0438] R^6는, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이고,

[0439] R^7은, 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 히드록시알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 C_3-C_6 시클로알킬이며, 또는

[0440] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴을 형성한다.

[0441] R^6로는, 수소 원자, C_1-C_6 알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이 바람직하고,

[0442] R^7은, C_1-C_6 알킬, 히드록시알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 페닐이 바람직하며, 또는,

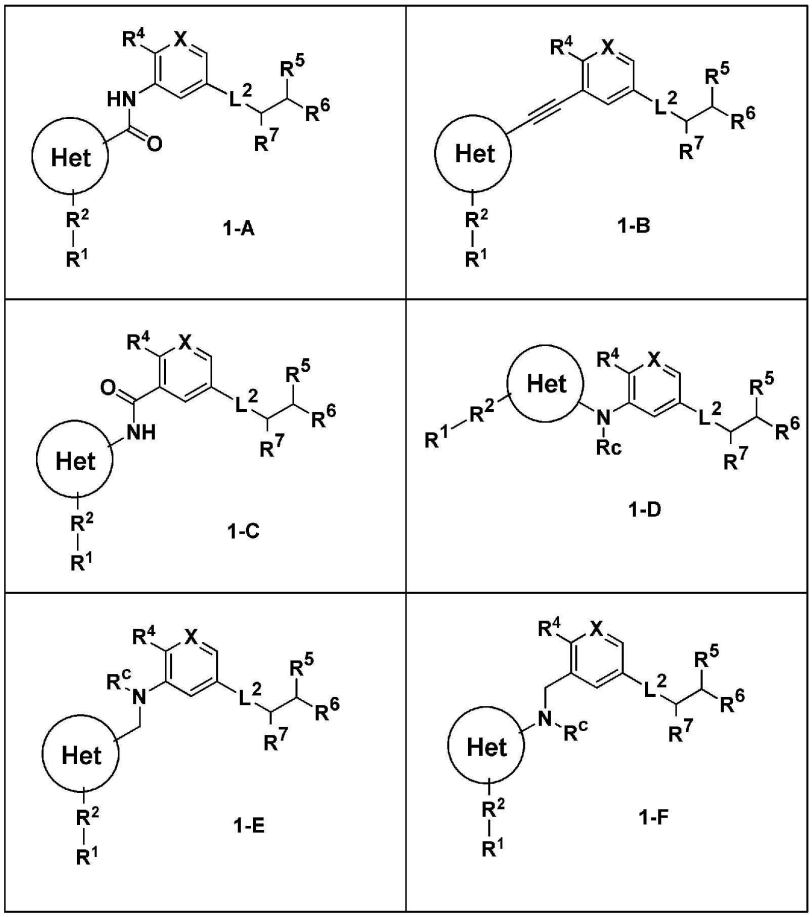
[0443] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 아릴을 형성하는 것이 바람직하고,

[0444] R^6와 R^7은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 더욱 바람직하다.

[0445] 보다 구체적으로는 본 발명 화합물은 L^1의 종류에 따라, 이하의 표 1에 나타내는 화합물을 포함한다.

[0446] [표 1]

[0447]



[0448] (표 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^1, L^2, Het는 상기와 동의(同義)이다.)

[0449] · 1-A: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이며, m은 1이고, R^a와 R^b는 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C=O를 형성하고 있는 경우의 화합물.

[0450] · 1-B: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-C\equiv C-$인 경우의 화합물.

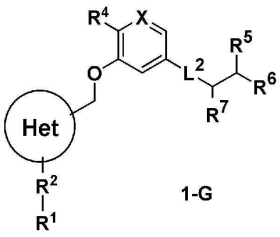
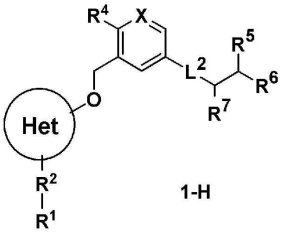
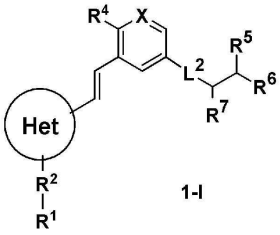
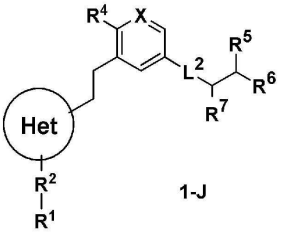
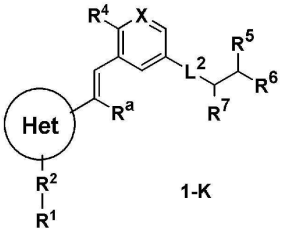
[0451] · 1-C: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$이며, m은 1이고, R^a와 R^b는 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께 C=O를 형성하고 있는 경우의 화합물.

[0452] · 1-D: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-NR^c-$인 경우의 화합물.

[0453] · 1-E: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이며, m은 1이고, R^a 및 R^b가 수소 원자인 경우의 화합물.

[0454] · 1-F: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$이며, m은 1이고, R^a 및 R^b가 수소 원자인 경우의 화합물.

[0455] [표 2]

 1-G	 1-H
 1-I	 1-J
 1-K	

[0456]

[0457] (표 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^1, L^2, Het는 상기와 동의이다.)

[0458] · 1-G: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-(CR^aR^b)_m-O-$이며, m은 1이고, R^a 및 R^b가 수소 원자인 경우의 화합물.

[0459] · 1-H: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-O-(CR^aR^b)_m-$이며, m은 1이고, R^a 및 R^b가 수소 원자인 경우의 화합물.

[0460] · 1-I: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-CR^a=CR^b-$이며, R^a 및 R^b가 H인 경우의 화합물.

[0461] · 1-J: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-(CR^aR^b)_m-$이며, m은 2이고, R^a 및 R^b가 H인 경우의 화합물.

[0462] · 1-K: 화합물 [1]에 있어서, L^1이 $-CR^a=CR^b-$이며, R^a가 할로겐 원자, R^b가 H인 경우의 화합물.

[0463] 화합물 1-A에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 알킬카르보닐아

미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0464] 화합물 1-A에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$ 또는 $-CR^a=CR^b-$가 바람직하고, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$ 또는 $-O-$가 보다 바람직하다.

[0465] 화합물 1-A에서의 R^2의 m으로는, 0, 1, 2가 바람직하고, 0 및 1이 보다 바람직하다.

[0466] 화합물 1-A에서의 Het로는, 티아졸릴, 피리딜, 옥사졸릴 또는 이미다조티아졸릴이 바람직하고, 티아졸릴 또는 피리딜이 보다 바람직하다.

[0467] 화합물 1-A에서의 R^4로는, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 메틸이 보다 바람직하다.

[0468] 화합물 1-A에서의 L^2로는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 바람직하다.

[0469] 화합물 1-A에서의 L^2의 m으로는, 1이 바람직하다.

[0470] 화합물 1-A에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0471] 화합물 1-A에서의 R^6로는, H, C_1-C_6 알킬 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0472] 화합물 1-A에서의 R^7으로는, C_1-C_6 알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0473] 화합물 1-B에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, 아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 할로겐 원자, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0474] 화합물 1-B에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 바람직하고, 결합손이 보다 바람직하다.

[0475] 화합물 1-B에서의 R^2의 m으로는, 0, 또는 1이 바람직하다.

[0476] 화합물 1-B에서의 Het로는, 피리딜 또는 피라지닐이 바람직하다.

[0477] 화합물 1-B에서의 R^4로는, 할로겐 원자, 또는 메틸이 바람직하고, 메틸이 바람직하다.

[0478] 화합물 1-B에서의 L^2로는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 바람직하다.

[0479] 화합물 1-B에서의 L^2의 m으로는, 1이 바람직하다.

[0480] 화합물 1-B에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0481] 화합물 1-B에서의 R^6로는, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성

하는 것이 보다 바람직하다.

[0482] 화합물 1-B에서의 R^7으로는, 히드록시알킬 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0483] 화합물 1-C에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴이 보다 바람직하다.

[0484] 화합물 1-C에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$ 또는 $-CR^a=CR^b-$가 바람직하고, 결합손이 보다 바람직하다.

[0485] 화합물 1-C에서의 Het로는, 티아졸릴, 피리딜, 옥사졸릴 또는 이미다조티아졸릴이 바람직하고, 피리딜이 보다 바람직하다.

[0486] 화합물 1-C에서의 R^4로는, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 메틸이 보다 바람직하다.

[0487] 화합물 1-C에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0488] 화합물 1-C에서의 R^6로는, H, C_1-C_6 알킬 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0489] 화합물 1-C에서의 R^7으로는, C_1-C_6 알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0490] 화합물 1-D에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 모노알킬아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 모노알킬아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0491] 화합물 1-D에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$, $-NR^c-$, $-O-$ 또는 $-CR^a=CR^b-$가 바람직하고, 결합손이 보다 바람직하다.

[0492] 화합물 1-D에서의 Het로는, 피리미디닐, 피리딜 또는 키나졸릴이 바람직하고, 피리미디닐이 보다 바람직하다.

[0493] 화합물 1-D에서의 R^4로는, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 메틸이 보다 바람직하다.

[0494] 화합물 1-D에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0495] 화합물 1-D에서의 R^6로는, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0496] 화합물 1-D에서의 R^7으로는, 히드록시알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시

클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0497] 화합물 1-E에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 아미노알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 니트로, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알케닐, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, H, 아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0498] 화합물 1-E에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-$, $-NR^c-CO-NR^c-$ 또는 $-C\equiv C-$가 바람직하고, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ 또는 $-NR^c-$가 보다 바람직하다.

[0499] 화합물 1-E에서의 R^2의 m으로는, 0, 1이 바람직하다.

[0500] 화합물 1-E에서의 Het로는, 티아졸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일, 티에노[3,2-b]피리디닐, 1H-피로로[2,3-b]피리디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, 피라졸로[5,1-b]티아졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딜 또는 피라졸로[1,5-a]피리딜이 바람직하고, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 피라졸로[1,5-a]피리미디닐이 보다 바람직하다.

[0501] 화합물 1-E에서의 R^4로는, H, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 할로겐 원자 또는 메틸이 보다 바람직하다.

[0502] 화합물 1-E에서의 L^2로는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 바람직하다.

[0503] 화합물 1-E에서의 L^2의 m으로는, 1이 바람직하다.

[0504] 화합물 1-E에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0505] 화합물 1-E에서의 R^6로는, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0506] 화합물 1-E에서의 R^7으로는, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0507] 화합물 1-F에서의 R^1으로는, 할로겐 원자, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 경우에 따라 치환되어 있는 C_3-C_6 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0508] 화합물 1-F에서의 R^2로는, 결합손 또는 $-C\equiv C-$가 바람직하고, 결합손이 보다 바람직하다.

[0509] 화합물 1-F에서의 Het로는, 피리딜 또는 피라지닐이 바람직하고, 피리딜이 보다 바람직하다.

[0510] 화합물 1-F에서의 R^4로는, H, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, H 또는 메틸이 보다 바람직하다.

[0511] 화합물 1-F에서의 L^2로는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-NR^c-CO-NR^c-$가 바람직하다.

[0512] 화합물 1-F에서의 L^2의 m으로는, 1이 바람직하다.

[0513] 화합물 1-F에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0514] 화합물 1-F에서의 R^6로는, 경우에 따라 치환되어 있는 페닐 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0515] 화합물 1-F에서의 R^7으로는, 히드록시알킬 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0516] 화합물 1-G에서의 R^1으로는, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0517] 화합물 1-G에서의 R^2로는, 결합손이 바람직하다.

[0518] 화합물 1-G에서의 Het로는, 피리딜이 바람직하다.

[0519] 화합물 1-G에서의 R^4로는, H, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 할로겐 원자 또는 메틸이 보다 바람직하다.

[0520] 화합물 1-G에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0521] 화합물 1-G에서의 R^6로는, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0522] 화합물 1-G에서의 R^7으로는, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0523] 화합물 1-H에서의 R^1으로는, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하다.

[0524] 화합물 1-H에서의 R^2로는, 결합손이 바람직하다.

[0525] 화합물 1-H에서의 Het로는, 피리딜이 바람직하다.

[0526] 화합물 1-H에서의 R^4로는, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하고, 메틸이 보다 바람직하다.

[0527] 화합물 1-H에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0528] 화합물 1-H에서의 R^6로는, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0529] 화합물 1-H에서의 R^7으로는, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0530] 화합물 1-I에서의 R^1으로는, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴이 바람직하다.

[0531] 화합물 1-I에서의 R^2로는, 결합손이 바람직하다.

[0532] 화합물 1-I에서의 Het로는, 피리딜이 바람직하다.

[0533] 화합물 1-I에서의 R^4로는, 메틸이 바람직하다.

[0534] 화합물 1-I에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0535] 화합물 1-I에서의 R^6로는, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직

하다.

[0536] 화합물 1-I에서의 R^7으로는, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0537] 화합물 1-J에서의 R^1으로는, 경우에 따라 치환되어 있는 아릴이 바람직하다.

[0538] 화합물 1-J에서의 R^2로는, 결합손이 바람직하다.

[0539] 화합물 1-J에서의 Het로는, 피리딜이 바람직하다.

[0540] 화합물 1-J에서의 R^4로는, 메틸이 바람직하다.

[0541] 화합물 1-J에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0542] 화합물 1-J에서의 R^6로는, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0543] 화합물 1-J에서의 R^7으로는, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 바람직하다.

[0544] 화합물 1-K에서의 R^1으로는, H, 할로겐 원자, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 바람직하고, 할로겐 원자, 아미노, 경우에 따라 치환되어 있는 시클로알킬, 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로시클로알킬 또는 경우에 따라 치환되어 있는 헤테로아릴이 보다 바람직하다.

[0545] 화합물 1-K에서의 R^2로는, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-O-$, $-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-NR^c-$가 바람직하고, 결합손, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$, $-(CR^aR^b)_m-$ 또는 $-NR^c-$가 보다 바람직하다.

[0546] 화합물 1-K에서의 Het로는, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 또는 이미다조[1,2-b]피리다지닐이 바람직하고, 피리딜, 피리미디닐 또는 피라지닐이 보다 바람직하다.

[0547] 화합물 1-K에서의 R^4로는, 할로겐 원자 또는 메틸이 바람직하다.

[0548] 화합물 1-K에서의 L^2로는, $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$가 바람직하다.

[0549] 화합물 1-K에서의 L^2의 m으로는, 1이 바람직하다.

[0550] 화합물 1-K에서의 R^5로는, 히드록시가 바람직하다.

[0551] 화합물 1-K에서의 R^6로는, C_1-C_6 알킬 또는 R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 아릴을 형성하는 것이 바람직하고, R^7과, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0552] 화합물 1-K에서의 R^7으로는, C_1-C_6 알킬 또는 R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 경우에 따라 치환되어 있는 아릴을 형성하는 것이 바람직하고, R^6와, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 시클로알킬을 형성하는 것이 보다 바람직하다.

[0553] 본 발명 화합물은, 공지 화합물 또는 용이하게 합성 가능한 중간체로부터, 예를 들면, 이하에 기술하는 방법, 후술하는 실시예 또는 공지의 방법에 준하여 제조할 수 있다. 본 발명 화합물의 제조에 있어서, 원료가 반응에 영향을 미치는 치환기를 갖는 경우에는, 원료를 미리 공지의 방법에 의해 적당한 보호기로 보호한 후에 반응을 행하는 것이 일반적이다. 보호기는, 반응 후에, 공지의 방법에 의해 제거될 수 있다.

[0554] 식 [1]로 표시되는 화합물은, 그대로 의약으로서 사용할 수 있지만, 공지의 방법에 의해 의약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물의 형태로 하여 사용할 수도 있다. 의약상 허용되는 염으로는, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등의 무기산의 염, 초산(酢酸), 사과산, 젖산, 구연산, 주석산, 말레인산, 호박산, 푸마르산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산 등의 유기산의 염, 또는 리튬, 칼륨, 나트륨 등의 알칼리 금속의 염, 마그네슘, 칼슘 등의 알칼리 토류 금속의 염, 암모늄염 등의 유기 염기의 염을 들 수 있다. 이들 염은, 통상 행해지는 방법에 의해 형성시킬 수 있다.

[0555] 예를 들면, 본 발명 화합물이 염산염인 경우, 식 [1]로 표시되는 화합물을, 염화수소의 알코올 용액, 염화수소의 초산에틸 용액, 염화수소의 1,4-디옥산 용액, 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액, 또는 염화수소의 디에틸에테르 용액에 용해함으로써 얻을 수 있다.

[0556] 본 발명 화합물 중, 부제(不齊) 탄소를 갖는 것은, 각 입체 이성체 및 그들의 혼합물의 모두가 본 발명에 포함된다. 입체 이성체는, 예를 들면, 라세미체로부터, 그 염기성을 이용하여 광학 활성인 산(주석산, 디벤조일주석산, 만델산, 10-캄퍼술폰산 등)을 이용하여 공지의 방법에 의해 광학 분할하거나, 미리 조제한 광학 활성인 화합물을 원료로 이용하여 제조할 수도 있다. 그 외, 키랄 컬럼을 이용한 광학 분할이나 부제 합성에 의해 제조할 수도 있다.

[0557] 본 발명 화합물은, 특정의 이성체로 한정하는 것이 아니며, 모든 가능한 이성체나 라세미체를 포함하는 것이다.

[0558] (본 발명 화합물의 제조법)

[0559] 본 발명 화합물은, 그 자체 공지의 화합물 또는 공지의 화합물로부터 용이하게 조제 가능한 중간체로부터, 예를 들면 하기의 방법, 후술하는 실시예 또는 공지의 방법에 준하여 제조할 수 있다.

[0560] 이하의 제조 방법에 있어서의 각 공정에서 이용되는 용매, 시약 및 원료가 시판되고 있는 경우에는, 시판품을 그대로 사용할 수 있다. 또, 후술의 제조 방법에 있어서의 각 공정에서 얻어진 화합물이나, 이용되는 원료는, 염을 형성하고 있어도 되고, 공지의 방법에 의해 다른 종류의 염, 또는 유리체(遊離體)로 변환할 수 있다. 반대로 이하의 제조 방법에 있어서의 각 공정에서 얻어진 화합물이나, 이용되는 원료가 유리체인 경우에는, 공지의 방법에 의해 목적으로 하는 염으로 변환할 수 있다. 이러한 염의 예로는, 전술의 본 발명 화합물에 이용되는 염과 마찬가지의 것을 들 수 있다.

[0561] 본 발명의 식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염은, 용매화물(예를 들면, 수화물 등) 및/또는 결정다형을 형성하는 경우가 있어, 본 발명은 그와 같은 각종의 용매화물 및 결정다형도 포함한다. 「용매화물」은, 식 [1]로 표시되는 화합물에 대해, 임의의 수의 용매 분자(예를 들면, 수분자 등)와 배위하고 있어도 된다. 식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을, 대기(大氣) 중에 방치함으로써, 수분을 흡수하여, 흡착수가 부착되는 경우나, 수화물을 형성하는 경우가 있다. 또, 식 [1]로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을, 재결정함으로써 그들의 결정다형을 형성하는 경우가 있다.

[0562] 본 발명 화합물의 제조에 있어서, 원료가 반응에 영향을 미칠 수 있는 치환기를 갖는 경우에는, 이들 치환기에, 미리 공지의 방법에 의해 보호기가 도입되어 있어도 되며, 반응 후에 필요에 따라서 보호기를 제거함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다. 이와 같은 보호기의 도입 및 보호기의 제거는, 예를 들면, 우츠(Wuts) 및 그린(Greene) 저술, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제4판, John Wiley & Sons Inc., 2006년, 또는 코시엔스키(P.J. Kocienski) 저술, 「Protecting Groups」, 제3판, Thieme, 2005년에 제시되는 조건을 적절히 선택하여 이용하면 된다.

[0563] 이하의 제조 방법의 각 공정에서 얻어진 화합물은, 상법(常法)에 따라, 용매 추출, 농축, 증류(蒸留), 승화, 재결정, 재침전, 크로마토그래피 등의 방법을 이용하여 단리 또는 정제할 수 있고, 또는 반응 혼합물 또는 조생성물(粗生成物)의 상태로 다음의 공정에 사용할 수도 있다.

[0564] 이하의 제조 방법에 있어서의 각 공정의 반응은, 특별히 기재가 없는 한, 공지의 방법 예를 들면, 라로크(R.C. Larock) 저술 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」, John Wiley & Sons Inc., 1999년, 니혼 가가쿠카이(日本化學會) 편찬 「실험화학강좌」, 제4판, 마루젠, 1992년, 쿠에르티(L. Kuerti) 및 자코(B. Czako) 저술, 도미오카 기요시 감역 「인명 반응에서 배우는 유기합성 전략」, 가가쿠 도진(化學同人), 2006년, 츠바이펠(G.S. Zweifel) 및 난트(M.H. Nantz) 저술, 히야마 다메지로 번역 「최신 유기합성법·설계와 전략」 가가쿠 도진, 2009년 등에 기재된 방법, 또는 실시예에 기재된 방법 등을 적절히 개량하거나, 조합하여 사용함으로써 행하여진다.

[0565] 상술에서 나타낸 본 발명 화합물

[0566] (1-A: L^1이 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이고, R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고 있는 화합물.

[0567] 1-B: L^1이 $-C\equiv C-$인 화합물.

[0568] 1-C: L^1이 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$이고, R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고 있는 화합물.

[0569] 1-D: L^1이 $-NR^c-$인 화합물.

[0570] 1-E: L^1이 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이고, R^a와 R^b는, 각각 독립하여 H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

[0571] 1-F: L^1이 $NR^c-(CR^aR^b)_m-$이고, R^a와 R^b는, 각각 독립하여 H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

[0572] 1-G: L^1이 $-(CR^aR^b)_m-O-$이고, R^a와 R^b는, 각각 독립하여 H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

[0573] 1-H: L^1이 $-O-(CR^aR^b)_m-$이고, R^a와 R^b는, 각각 독립하여 H, 할로겐 원자, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

[0574] 1-I: L^1이 $-CR^a=CR^b-$이고, R^a 및 R^b는 H인 화합물.

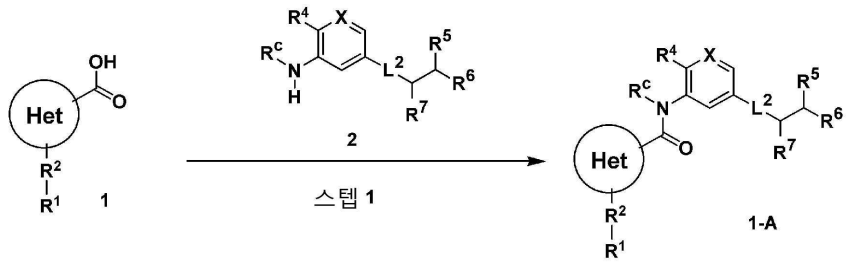
[0575] 1-J: L^1이 $-(CR^aR^b)_m-$이고, R^a 및 R^b는 H인 화합물.

[0576] 1-K: L^1이 $-CR^a=CR^b-$이고, R^a가 할로겐 원자, R^b가 H인 화합물)

[0577] 은, 예를 들면 이하에 나타내는 일반 합성법에 의해 제조할 수 있다. 추출, 정제 등은, 통상의 유기 화학의 실험에서 행하는 처리를 행하면 된다.

[0578] 화합물 1-A의 제법

[0579] [화학식 2]



[0580]

[0581] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0582] 스텝 1

[0583] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 1, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 2를 축합함으로써 화합물 1-A를 얻는 공정이다.

[0584] 화합물 1의 반응성 화합물로는, 예를 들면, 산 할라이드(예를 들면, 산 클로리드, 산 브로미드), 혼합 산무수물, 이미다졸리드, 활성 아미드 등, 아미드 축합 반응에 통상 이용되는 것을 들 수 있다.

[0585] 본 공정에서 사용하는 축합제, 아민 화합물 2의 사용량으로는, 화합물 1에 대해 각각 1몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0586] 본 공정에서 사용하는 축합제로는, 예를 들면, 1,1'-카르보닐디이미다졸(이하, 「CDI」라고 한다), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(이하, 「EDCI」라고 한다), 디이소프로필카르보디이미드(이하, 「DIC」라고 한다), 시아노포스폰산디에틸, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(이하, 「HBTU」라고 한다), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(이하, 「HATU」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0587] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서 염기를 사용할 수 있다. 사용할 수 있는 염기로는, 예를 들면, TEA, DIPEA, N,N-디메틸아닐린, DBU 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0588] 이러한 염기의 사용량은 화합물 1에 대해 1몰 당량~10몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0589] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서 1-히드록시벤조트리아졸(이하, 「HOBt」라고 한다), N-히드록시호박산이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(이하, 「HOAt」라고 한다) 등의 첨가제를 첨가할 수도 있다.

[0590] 본 공정에서 상기 첨가제를 사용하는 경우, 이러한 첨가제의 사용량으로는, 화합물 1에 대해 0.1몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0591] 이용되는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, THF, DME 등의 에테르류, DMF, DMA 등의 아미드류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등의 니트릴류, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

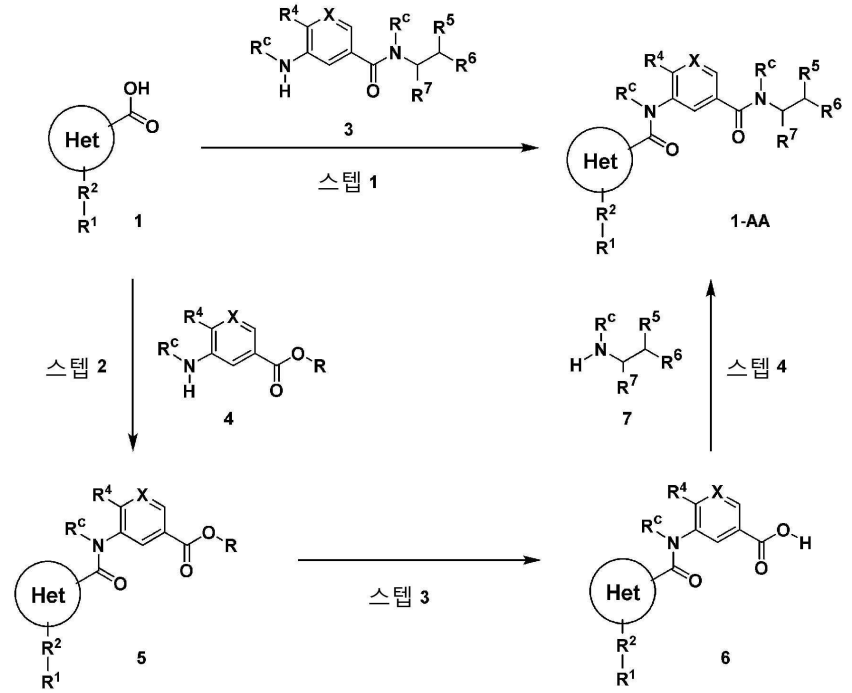
[0592] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, -20℃~150℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0593] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류나 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간~72시간의 범위 내가 적당하다.

[0594] 또 화합물 [1]에 있어서, L^2가 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$(R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고, m 및 R^c는 상기와 동의이다) 경우인 화합물(화합물 1-AA)은, 이하의 방법에 의해서도 제조할 수 있다.

[0595] 화합물 1-AA의 제법

[0596] [화학식 3]

[0597] 

[0598] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, Het, X는 상기와 동의이다. R은 알킬이며, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-부틸을 들 수 있다.)

[0599] 스텝 1

[0600] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 1, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 3을 축합함으로써 화합물 1-AA를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-A의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0601] 스텝 2

[0602] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 1, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 4를 축합함으로써 화합물 5를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-A의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0603] 스텝 3

[0604] 본 공정은, 상기 화합물 5의 에스테르 부분을 적당한 산 또는 염기의 존재하, 적당한 용매 중에서 가수분해함으로써, 화합물 6을 얻는 공정이다.

[0605] 본 공정에 있어서, 사용되는 산으로는 염산, 황산과 같은 무기산, 트리플루오로초산(이하, 「TFA」라고 한다), 메탄술폰산, 톨루엔술폰산과 같은 유기산을 들 수 있다. 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등의 무기 염기를 들 수 있다.

[0606] 본 공정에 있어서, 산 또는 염기의 사용량은 화합물 5에 대해 1몰 당량~10몰 당량의 범위 내가 적당하다. 필요에 따라서, 화합물 5에 대해 과잉량의 산 또는 염기를 이용해도 된다.

[0607] 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, THF, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, DME 등의 에테르류, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등의 니트릴류, 아세톤 등의 케톤류, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0608] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃~200℃, 바람직하게는 20℃~100℃의 범위 내에서 행할 수 있다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

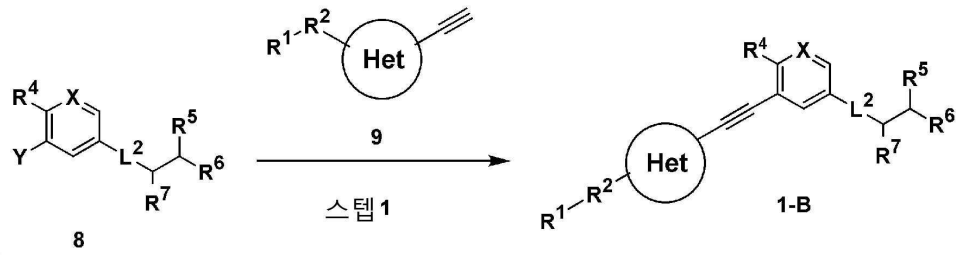
[0609] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간~4일간의 범위 내가 적당하다.

[0610] 스텝 4

[0611] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 6, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 7을 축합함으로써 화합물 1-AA를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-A의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0612] 화합물 1-B의 제법

[0613] [화학식 4]

[0614] 

[0615] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, Het, X, L^2는 상기와 동의이다. Y는 이탈기이고, 예를 들면, 브롬 원자, 요오드 원자, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트를 들 수 있다.)

[0616] 스텝 1

[0617] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 8과, 화합물 9를 각각 커플링 반응시킴으로써, 화합물 1-B를 얻는 공정이다.

[0618] 본 반응은, 전이금속을 사용하는 커플링 반응에서 통상 사용되는 조건, 구체적으로는 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응을 적용할 수 있고, Sonogashira 외, J, Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49. Negishi 외, Chem. Rev., 2003, 103, 1979-2017. 등의 문헌에 기재되어 있는 방법 등에 의해 행할 수 있다.

[0619] 사용하는 화합물 9의 양은, 화합물 8에 대해 0.5몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0620] 본 반응에 있어서 사용하는 유기 금속 촉매는 특별히 한정되지 않는다. 유기 금속 촉매의 바람직한 예로서, 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐·클로로포름 부가체(이하, 「$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$」라고 한다), 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐(이하, 「$Pd_2(dba)_3$」라고 한다), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(이하, 「$Pd(PPh_3)_4$」라고 한다), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)·디클로로메탄 부가체(이하, 「$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$」라고 한다), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PPh_3)_2$」라고 한다), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(이하, 「$Pd(dtbpf)Cl_2$」라고 한다), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PCy_3)_2$」라고 한다), 초산팔라듐(II)(이하, 「$Pd(OAc)_2$」라고 한다), 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 등의 금속 촉매, 그리고 이들 금속 촉매의 혼합물을 들 수 있다.

[0621] 사용하는 전이금속의 양은, 예를 들면, 화합물 8에 대해 0.01몰 당량~0.3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0622] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서, 염기 또는 염을 사용해도 된다. 사용하는 염기, 또는 염으로는, 예를 들면, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 초산나트륨, 초산칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨 및 그들의 용액 그리고 트리에틸아민(이하, 「TEA」라고 한다), N,N-디이소프로필에틸아민(이하, 「DIPEA」라고 한다), 염화리튬 및 요오드화구리(I) 등의 염기 또는 염을 들 수 있다.

[0623] 사용하는 염기의 양은, 화합물 8에 대해, 예를 들면, 1몰 당량~4몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0624] 본 공정은, 필요에 따라서 적당한 배위자를 사용해도 된다. 사용할 수 있는 배위자의 예로는, 예를 들면, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(이하, 「dppf」라고 한다), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(이하, 「Xantphos」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(이하, 「XPhos」라고 한다), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(이하, 「BINAP」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로필비페닐(이하, 「RuPhos」라고 한다), 트리페닐포스핀(이하, 「PPh_3」이라고 한다), 트리시클로헥실포스핀(이하, 「PCy_3」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0625] 사용하는 배위자의 양은, 예를 들면, 사용하는 전이금속에 대해, 1몰 당량~5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0626] 본 공정에 있어서, 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란(이하, 「THF」라고 한다), 디메톡시에탄(이하, 「DME」라고 한다) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(이하, 「DMF」라고 한다), N,N-디메틸아세트아미드(이하, 「DMA」라고 한다), N-메틸피롤리돈(이하, 「NMP」라고 한다) 등의 아미드류, 에탄올, 2-프로판올, tert-부탄올 등의 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

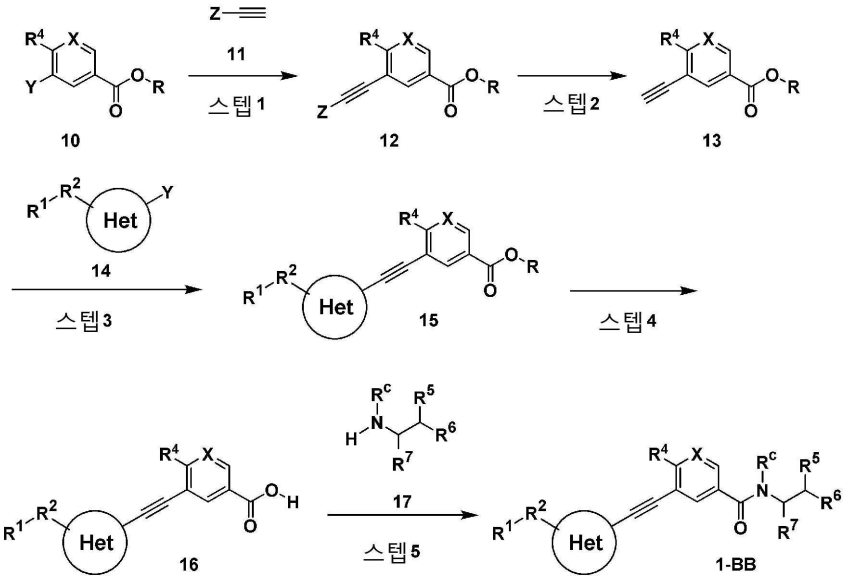
[0627] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃~200℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0628] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0629] L^2가 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이고, R^a와 R^b는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고 있는 경우의 화합물(화합물 1-BB)은, 이하와 같이 제조할 수도 있다.

[0630] 화합물 1-BB의 제법

[0631] [화학식 5]



[0632]

[0633] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, Het, X, Y, R은 상기와 동의이다. Z는 이탈기이고, 예를 들면, 트리메틸실릴, 트리에틸시릴을 들 수 있다.)

[0634] 스텝 1

[0635] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 10과, 화합물 11을 각각 커플링시킴으로써, 알킨 화합물 12를 얻는 공정이며, 화합물 1-B의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0636] 스텝 2

[0637] 본 공정은, Z를 탈보호하여, 화합물 13을 얻는 공정이며, 예를 들면, 우츠(Wuts) 및 그린(Greene) 저술, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제4판, John Wiley & Sons Inc., 2006년, 또는 코시엔스키(P.J. Kocienski) 저술, 「Protecting Groups」, 제3판, Thieme, 2005년을 참조하여 행할 수 있다.

[0638] 스텝 3

[0639] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 13과, 화합물 14를 각각 커플링시킴으로써, 화합물 15를 얻는 공정이며, 화합물 1-B의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0640] 스텝 4

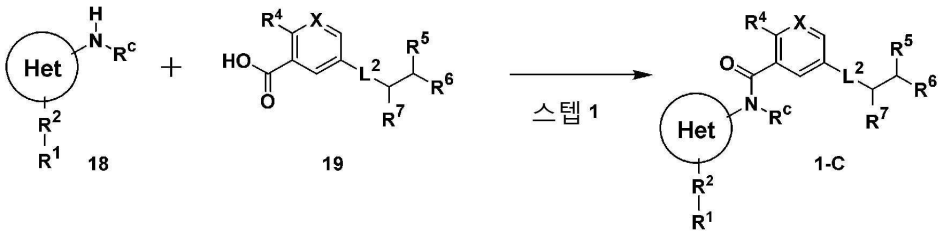
[0641] 본 공정은, 화합물 15의 에스테르 부분을 적당한 산 또는 염기의 존재하, 적당한 용매 중에서 가수분해함으로써, 화합물 16을 얻는 공정이며, 화합물 1-AA의 제법, 스텝 3과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0642] 스텝 5

[0643] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 16, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 17을 축합함으로써 화합물 1-BB를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-A의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0644] 화합물 1-C의 제법

[0645] [화학식 6]



[0646]

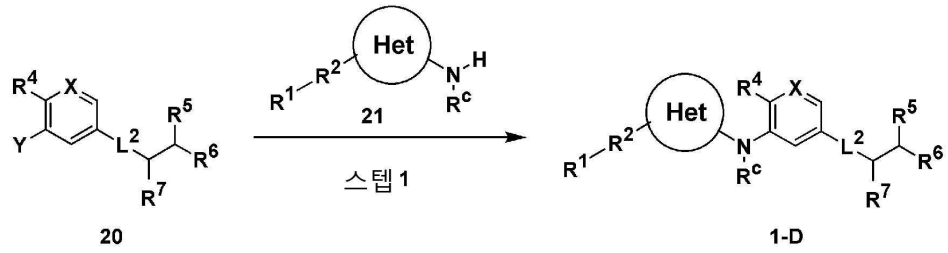
[0647] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0648] 스텝 1

[0649] 본 공정은 축합제 존재하, 화합물 19, 또는 그 반응성 화합물과, 아민 화합물 18을 축합함으로써 화합물 1-C를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-A의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0650] 화합물 1-D의 제법

[0651] [화학식 7]



[0652]

[0653] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다. Y는 이탈기이고, 예를 들면, 브롬 원자, 요오드 원자, 트리플루오로메탄술포네이트를 들 수 있다.)

[0654] 스텝 1

[0655] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 20과, 화합물 21을 각각 커플링 반응시킴으로써, 화합물 1-D를 얻는 공정이다.

[0656] 본 반응은, 전이금속을 사용하는 커플링 반응에서 통상 사용되는 조건, 구체적으로는 부크발트(Buchwald) 등의 커플링 반응을 적용할 수 있고, Buchwald 외, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 7901-7902., Buchwald 외, Org. Synth. 2002, 78, 23-28., Hartwig 외, Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1534-1544. 등의 문헌에 기재되어 있는 방법 등에 의해 행할 수 있다.

[0657] 사용하는 화합물 21의 양은, 화합물 20에 대해 0.5몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0658] 본 반응에 있어서 사용하는 유기 금속 촉매는 특별히 한정되지 않는다. 유기 금속 촉매의 바람직한 예로서, 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐·클로로포름 부가체(이하, 「$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$」라고 한다), 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐(이하, 「$Pd_2(dba)_3$」라고 한다), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(이하, 「$Pd(PPh_3)_4$」라고 한다), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)·디클로로메탄 부가체(이하, 「$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$」라고 한다), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PPh_3)_2$」라고 한다), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(이하, 「$Pd(dtbpf)Cl_2$」라고 한다), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PCy_3)_2$」라고 한다), 초산팔라듐(II)(이하, 「$Pd(OAc)_2$」라고 한다), 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 등의 금속 촉매, 그리고 이들 금속 촉매의 혼합물을 들 수 있다.

[0659] 사용하는 전이금속의 양은, 예를 들면, 화합물 20에 대해 0.01몰 당량~0.3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0660] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서, 염기 또는 염을 사용해도 된다. 사용하는 염기 또는 염으로는, 예를 들면,

탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 초산나트륨, 초산칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨 및 그들의 용액 그리고 트리에틸아민(이하, 「TEA」라고 한다), N,N-디이소프로필에틸아민(이하, 「DIPEA」라고 한다), 염화리튬 및 요오드화구리(I) 등의 염기 또는 염을 들 수 있다.

[0661] 사용하는 염기의 양은, 화합물 20에 대해, 예를 들면, 1몰 당량~4몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0662] 본 공정은, 필요에 따라서 적당한 배위자를 사용해도 된다. 사용할 수 있는 배위자의 예로는, 예를 들면, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(이하, 「dppf」라고 한다), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(이하, 「Xantphos」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(이하, 「XPhos」라고 한다), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(이하, 「BINAP」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로필비페닐(이하, 「RuPhos」라고 한다), 트리페닐포스핀(이하, 「PPh_3」라고 한다), 트리시클로헥실포스핀(이하, 「PCy_3」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0663] 사용하는 배위자의 양은, 예를 들면, 사용하는 전이금속에 대해, 1몰 당량~5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

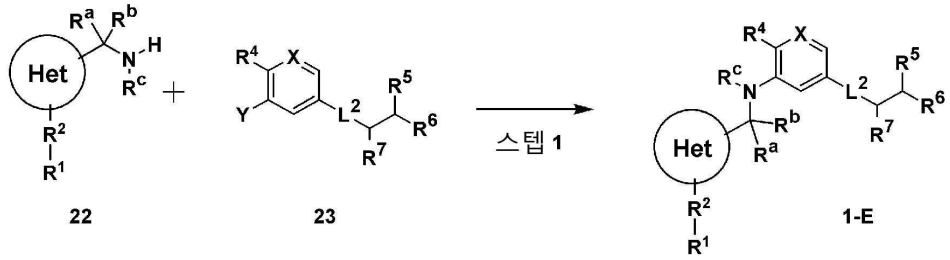
[0664] 본 공정에 있어서, 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란(이하, 「THF」라고 한다), 디메톡시에탄(이하, 「DME」라고 한다) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(이하, 「DMF」라고 한다), N,N-디메틸아세트아미드(이하, 「DMA」라고 한다), N-메틸피롤리돈(이하, 「NMP」라고 한다) 등의 아미드류, 에탄올, 2-프로판올, tert-부탄올 등의 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0665] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃~200℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0666] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0667] 화합물 1-E의 제법

[0668] [화학식 8]



[0669]

[0670] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, L^2, Het, X, Y는 상기와 동의이다.)

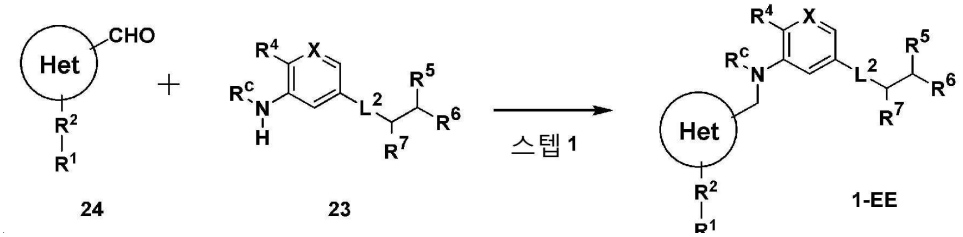
[0671] 스텝 1

[0672] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 22와, 화합물 23을 각각 커플링 반응시킴으로써, 화합물 1-E를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-D의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0673] L^1이 $-(CR^aR^b)_m-NR^c-$이고, R^a와 R^b가 H인 경우에는, 이하와 같이 제조할 수도 있다.

[0674] 화합물 1-EE의 제법

[0675] [화학식 9]

[0676] 

[0677] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0678] 스텝 1

[0679] 본 공정은, 화합물 24와 화합물 23과의 환원적 아미노화 반응에 의해 화합물 1-EE를 얻는 공정이며, 환원적 아미노화 반응으로서 공지의 방법에 준하여 행할 수 있다. 본 공정은, 이민 형성(제 1 공정)과 이민 부분의 환원(제 2 공정)을 단계적으로 행할 수도 있다.

[0680] 사용하는 화합물 23의 양은, 화합물 24에 대해 1몰 당량~2.5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0681] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서 산, 또는 적당한 루이스산을 사용할 수 있다. 반응에 사용할 수 있는 산으로는, 예를 들면, 초산 등을 들 수 있고, 사용할 수 있는 루이스산으로는, 예를 들면, 오르토티탄산 테트라이소프로필 등을 들 수 있다.

[0682] 본 공정에 있어서, 산을 사용하는 경우, 사용하는 산의 양은, 화합물 24의 양에 대해 2몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0683] 본 공정에 있어서, 루이스산을 사용하는 경우, 사용하는 루이스산의 양은, 화합물 24의 양에 대해 1.5몰 당량~2몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0684] 본 공정에 있어서, 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, THF, DME 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소류, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0685] 본 공정에 있어서, 반응 온도는 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 0℃~100℃의 범위 내가 적당하다.

[0686] 본 공정에 있어서, 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간~48시간의 범위 내가 적당하다.

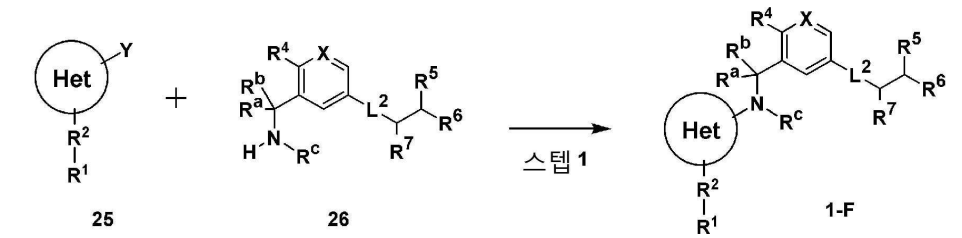
[0687] 본 공정에서 사용하는 환원제로는, 예를 들면, 나트륨트리아세톡시보로히드리드, 시아노수소화 붕소나트륨 등을 들 수 있다.

[0688] 본 공정에서 사용하는 환원제의 양은, 화합물 24에 대해, 1몰 당량~2몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0689] 본 공정에서 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, THF, DME 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소류, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0690] 화합물 1-F의 제법

[0691] [화학식 10]

[0692] 

[0693] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, L^2, Het, X, Y는 상기와 동의이다.)

[0694] 스텝 1

[0695] 본 공정은, 염기 존재하, 화합물 25와, 화합물 26을 반응시킴으로써, 화합물 1-F를 얻는 공정이다.

[0696] 사용하는 화합물 26의 양은, 화합물 25에 대해 0.5몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0697] 본 반응에서 사용하는 염기로는, 피리딘, TEA, DIPEA, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨을 들 수 있다.

[0698] 사용하는 염기의 양은, 화합물 25에 대해 1몰 당량~10몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0699] 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-메톡시에탄올 등의 알코올류, THF, 1,4-디옥산 등의 에테르류, DMF, DMA, NMP 등의 아미드류, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소류, 디메틸술폭시드(이하, 「DMSO」라고 한다), 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

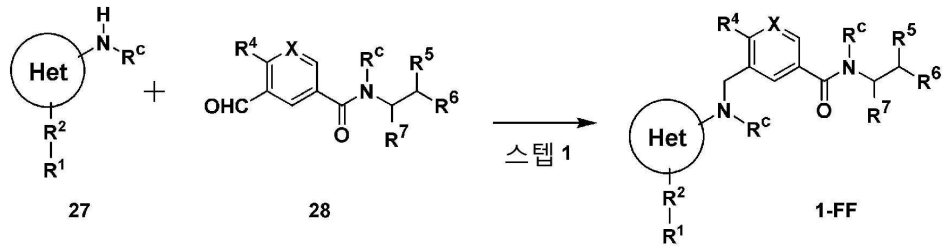
[0700] 본 공정에 있어서, 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃~200℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0701] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 1시간~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0702] L^1이 $-NR^c-(CR^aR^b)_m-$이고, R^a와 R^b가 H인 경우에는, 이하와 같이 제조할 수도 있다.

[0703] 화합물 1-FF의 제법

[0704] [화학식 11]



[0705]

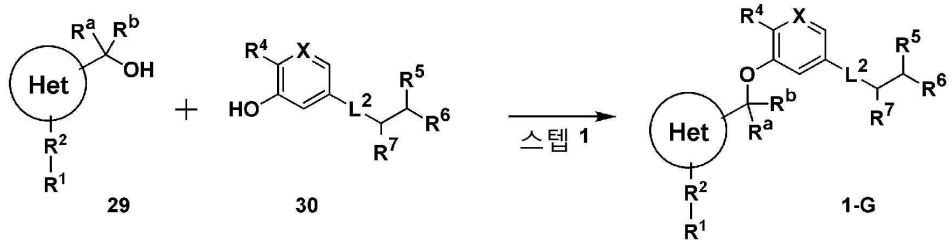
[0706] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0707] 스텝 1

[0708] 본 공정은, 화합물 27과 화합물 28과의 환원적 아미노화 반응에 의해 화합물 1-FF를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-EE의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0709] 화합물 1-G의 제법

[0710] [화학식 12]



[0711]

[0712] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0713] 스텝 1

[0714] 본 공정은, 알코올 화합물 29와 알코올 화합물 30과의 미츠노부 반응에 의해, 에테르 화합물 1-G를 얻는 공정이

며, 공지의 방법에 준하여 행할 수 있다.

[0715] 본 공정은 통상, 적당한 용매 중, 아조디카르복시산 에스테르 시약과 포스핀 시약의 존재하에서 행한다.

[0716] 사용하는 화합물 29의 양은, 화합물 30에 대해 0.5몰 당량~1.5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0717] 사용하는 아조디카르복시산 에스테르 시약의 예로는, 예를 들면, 아조디카르복시산 디에틸(이하, 「DEAD」라고 한다), 아조디카르복시산 디이소프로필(이하, 「DIAD」라고 한다), 비스(2-메톡시에틸)아조디카르복실레이트(이하, 「DMEAD」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0718] 사용하는 포스핀 시약의 예로는, 예를 들면, 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀 등을 들 수 있다.

[0719] 사용하는 아조디카르복시산 에스테르 시약의 양은, 화합물 29에 대해 1몰 당량~2몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0720] 사용하는 포스핀 시약의 양은, 화합물 29에 대해 1몰 당량~2몰 당량의 범위 내가 적당하다.

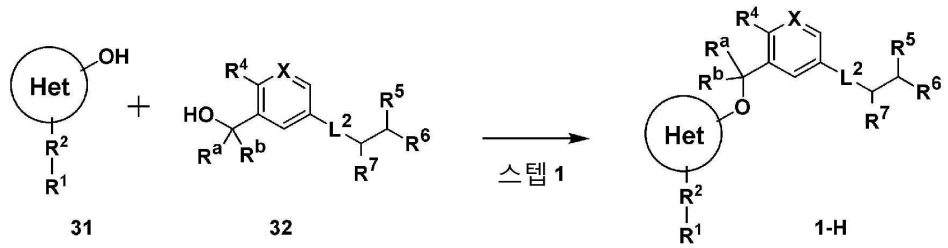
[0721] 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, THF, DME 등의 에테르류, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0722] 본 공정에 있어서, 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 0℃~100℃의 범위 내가 적당하다.

[0723] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.5시간~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0724] 화합물 1-H의 제법

[0725] [화학식 13]



[0726]

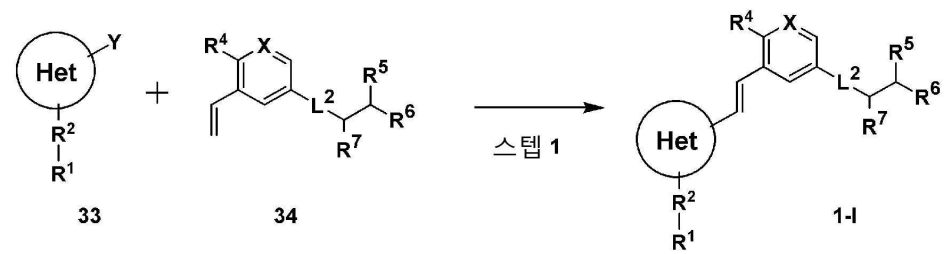
[0727] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다.)

[0728] 스텝 1

[0729] 본 공정은, 알코올 화합물 31과 알코올 화합물 32와의 미츠노부 반응에 의해, 에테르 화합물 1-H를 얻는 공정이며, 상기 화합물 1-G의 제법, 스텝 1과 마찬가지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0730] 화합물 1-I의 제법

[0731] [화학식 14]



[0732]

[0733] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^c, L^2, Het, X는 상기와 동의이다. Y는 이탈기이며, 예를 들면, 브롬 원자, 요오드 원자, 트리플루오로메탄술포네이트를 들 수 있다.)

[0734] 스텝 1

[0735] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 33과, 화합물 34를 각각 커플링 반응시킴으로써, 화합물 1-I를 얻는 공정이다.

[0736] 본 반응은, 전이금속을 사용하는 커플링 반응에서 통상 사용되는 조건, 구체적으로는 헥크(Heck) 반응을 적용할 수 있고, Org. Synth. 2005, 81, 63-76., Heck 외, J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322., Beletskaya 외, Chem. Rev., 2000, 100, 3009-3066. 등의 문헌에 기재되어 있는 방법 등에 의해 행할 수 있다.

[0737] 사용하는 화합물 33의 양은, 화합물 34에 대해 0.5몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0738] 본 반응에 있어서 사용하는 유기 금속 촉매는 특별히 한정되지 않는다. 유기 금속 촉매의 바람직한 예로서, 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐·클로로포름 부가체(이하, 「$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$」라고 한다), 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐(이하, 「$Pd_2(dba)_3$」라고 한다), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(이하, 「$Pd(PPh_3)_4$」라고 한다), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)·디클로로메탄 부가체(이하, 「$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$」라고 한다), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PPh_3)_2$」라고 한다), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(이하, 「$Pd(dtbpf)Cl_2$」라고 한다), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PCy_3)_2$」라고 한다), 초산팔라듐(II)(이하, 「$Pd(OAc)_2$」라고 한다), 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 등의 금속 촉매, 그리고 이들 금속 촉매의 혼합물을 들 수 있다.

[0739] 사용하는 전이금속의 양은, 예를 들면, 화합물 33에 대해 0.01몰 당량~0.3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0740] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서, 염기 또는 염을 사용해도 된다. 사용하는 염기, 또는 염으로는, 예를 들면, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 초산나트륨, 초산칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨 및 그들의 용액 그리고 트리에틸아민(이하, 「TEA」라고 한다), N,N-디이소프로필에틸아민(이하, 「DIPEA」라고 한다), 염화리튬 및 요오드화구리(I) 등의 염기 또는 염을 들 수 있다.

[0741] 사용하는 염기의 양은, 화합물 33에 대해, 예를 들면, 1몰 당량~4몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0742] 본 공정은, 필요에 따라서 적당한 배위자를 사용해도 된다. 사용할 수 있는 배위자의 예로는, 예를 들면, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(이하, 「dppf」라고 한다), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(이하, 「Xantphos」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(이하, 「XPhos」라고 한다), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(이하, 「BINAP」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로필비페닐(이하, 「RuPhos」라고 한다), 트리페닐포스핀(이하, 「PPh_3」라고 한다), 트리시클로헥실포스핀(이하, 「PCy_3」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0743] 사용하는 배위자의 양은, 예를 들면, 사용하는 전이금속에 대해, 1몰 당량~5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

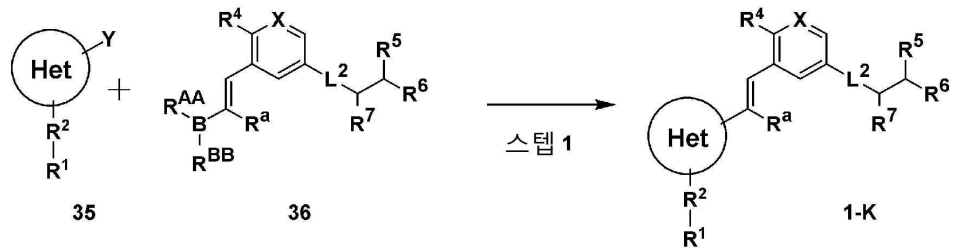
[0744] 본 공정에 있어서, 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란(이하, 「THF」라고 한다), 디메톡시에탄(이하, 「DME」라고 한다) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(이하, 「DMF」라고 한다), N,N-디메틸아세트아미드(이하, 「DMA」라고 한다), N-메틸피롤리돈(이하, 「NMP」라고 한다) 등의 아미드류, 에탄올, 2-프로판올, tert-부탄올 등의 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0745] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃~200℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0746] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0747] 화합물 1-K의 제법

[0748] [화학식 15]



[0749]

[0750] (식 중, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, L^2, Het, X는 상기와 동의이다. Y는 이탈기이고, 예를 들면, 브롬 원자, 요오드 원자, 트리플루오로메탄술포네이트를 들 수 있다. R^{AA} 및 R^{BB}는, 모두 히드록시기를 나타내거나, 또는 R^{AA}와 R^{BB}가 함께, $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, 또는 $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$이다.)

[0751] 스텝 1

[0752] 본 공정은, 팔라듐 등의 전이금속 존재하, 화합물 35와, 화합물 36을 각각 커플링 반응시킴으로써, 화합물 1-K를 얻는 공정이다.

[0753] 본 반응은, 전이금속을 사용하는 커플링 반응에서 통상 사용되는 조건, 구체적으로는 스즈키-미야우라(Suzuki-Miyaura) 커플링 반응을 적용할 수 있고, Suzuki 외, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483. 등의 문헌에 기재되어 있는 방법 등에 의해 행할 수 있다.

[0754] 사용하는 화합물 36의 양은, 화합물 35에 대해 0.5몰 당량~3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0755] 본 반응에 있어서 사용하는 유기 금속 촉매는 특별히 한정되지 않는다. 유기 금속 촉매의 바람직한 예로서, 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐·클로로포름 부가체(이하, 「$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$」라고 한다), 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐(이하, 「$Pd_2(dba)_3$」라고 한다), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(이하, 「$Pd(PPh_3)_4$」라고 한다), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)·디클로로메탄 부가체(이하, 「$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$」라고 한다), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PPh_3)_2$」라고 한다), [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(이하, 「$Pd(dtbpf)Cl_2$」라고 한다), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로리드(이하, 「$PdCl_2(PCy_3)_2$」라고 한다), 초산팔라듐(II)(이하, 「$Pd(OAc)_2$」라고 한다), 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 등의 금속 촉매, 그리고 이들 금속 촉매의 혼합물을 들 수 있다.

[0756] 사용하는 전이금속의 양은, 예를 들면, 화합물 35에 대해 0.01몰 당량~0.3몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0757] 본 공정에 있어서, 필요에 따라서, 염기 또는 염을 사용해도 된다. 사용하는 염기, 또는 염으로는, 예를 들면, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 초산나트륨, 초산칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨 및 그들의 용액 그리고 트리에틸아민(이하, 「TEA」라고 한다), N,N-디이소프로필에틸아민(이하, 「DIPEA」라고 한다), 염화리튬 및 요오드화구리(I) 등의 염기 또는 염을 들 수 있다.

[0758] 사용하는 염기의 양은, 화합물 35에 대해, 예를 들면, 1몰 당량~4몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0759] 본 공정은, 필요에 따라서 적당한 배위자를 사용해도 된다. 사용할 수 있는 배위자의 예로는, 예를 들면, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(이하, 「dppf」라고 한다), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(이하, 「Xantphos」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(이하, 「XPhos」라고 한다), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(이하, 「BINAP」라고 한다), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로필비페닐(이하, 「RuPhos」라고 한다), 트리페닐포스핀(이하, 「PPh_3」라고 한다), 트리시클로헥실포스핀(이하, 「PCy_3」라고 한다) 등을 들 수 있다.

[0760] 사용하는 배위자의 양은, 예를 들면, 사용하는 전이금속에 대해, 1몰 당량~5몰 당량의 범위 내가 적당하다.

[0761] 본 공정에 있어서, 사용하는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소류, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란(이하, 「THF」라고 한다), 디메톡시에탄(이하, 「DME」

라고 한다) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(이하, 「DMF」라고 한다), N,N-디메틸아세트아미드(이하, 「DMA」라고 한다), N-메틸피롤리돈(이하, 「NMP」라고 한다) 등의 아미드류, 에탄올, 2-프로판올, tert-부탄올 등의 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0762] 반응 온도는, 사용하는 원료 및 시약의 종류에 따라 다르지만, 통상, 20℃～200℃의 범위 내가 적당하다. 또, 필요에 따라서, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용해도 된다.

[0763] 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 0.1시간～24시간의 범위 내가 적당하다.

[0764] 본 발명 화합물은, 후술의 시험예에 나타내는 바와 같이, PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖고 있다. 또, 본 발명 화합물은, PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖는 점에서, 호흡기 질환, 암, 평활근 증식성 질환, 혈관 증식성 질환, 자가면역성/염증성 질환, 대사성 질환, 혈관 폐색성 질환에 유효하다.

[0765] 또 본 발명 화합물의 PDGF 수용체 키나아제 저해 활성은, 후술의 시험예에 나타내는 바와 같이, KIT 키나아제의 저해 활성에 대해 높은 선택성을 갖고 있는 점에서, 본 발명 화합물은, 골수억제 등의 바람직하지 않은 작용이 억제된 PDGF 수용체 키나아제 저해제를 제공하는 것을 기대할 수 있다.

[0766] 따라서, 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염은, 예를 들면, PDGF 수용체 키나아제가 관여하는 질환의 예방제 또는 치료제로서 이용할 수 있다.

[0767] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 호흡기 질환으로는, 폐질환, 폐고혈압증을 들 수 있다. 그중에서도 폐고혈압증은 병인·병태에 따라 이하와 같이 분류된다.

[0768] ·폐동맥성 폐고혈압(PAH),

[0769] ·이하의 좌심질환에 의한 폐고혈압증,

[0770] 구출률(驅出率)을 유지한 좌심부전,

[0771] 구출률이 저하된 좌심부전,

[0772] 판막증,

[0773] 후모세관성 폐고혈압증을 유발하는 선천성/후천성의 심혈관 상태(Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH)

[0774] ·이하에 나타내는 질환에 수반하는 폐질환 및/또는 저산소혈증에 의한 폐고혈압증,

[0775] 만성 폐색성 폐질환(COPD),

[0776] 간질성(구속성) 폐질환,

[0777] 구속성과 폐색성의 혼합 장애를 수반하는 다른 폐질환,

[0778] 폐질환에 수반하는 저산소 상태, 또는

[0779] 발육 장애

[0780] ·폐동맥 폐색에 수반하는 이하의 폐고혈압증,

[0781] 만성 혈전색전성 폐고혈압증(CTEPH),

[0782] 이하의 질환(육종, 혈관 육종, 악성 종양, 비악성 종양, 결합 조직병에 수반하는 혈관염, 선천성 폐동맥 협착, 기생충 등, 폐종양 혈전성 미소 혈관증(PTTM))에 기인하는 폐고혈압증

[0783] ·이하에 나타내는 질환에 수반하는, 상세 불명의 다인자 메커니즘에 수반하는 폐고혈압증

[0784] 혈액 질환(만성용혈성 빈혈, 골수증식성 질환 등),

[0785] 전신성 및 대사성 질환(예를 들면, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 고셰병, 당원병, 신경섬유종, 사르코이도시스 등),

[0786] 그 외(예를 들면, 투석을 수반하는/수반하지 않는 만성신부전, Fibrosing mediastinitis 등),

[0787] 선천성 복잡 심기형

[0788] 상기, 폐동맥성 폐고혈압(PAH)은, 예를 들면,

[0789] 특발성의 PAH,

[0790] 유전성(특히, BMPR2, TBX4, ACVRL1, ENG, SMAD9, KCNK3, SMAD1, CAV1, SMAD4, ATP13A3, SOX17, AQP1, GDF2, 미지의 유전자 이상)의 PAH,

[0791] 약제 및 독물 유발성의 PAH,

[0792] 질환에 수반하는 PAH(여기에서 「질환」이란, 예를 들면, 결합 조직병, HIV 감염, 문맥압항진증, 선천성 션트성 심질환, 주혈흡충증이다),

[0793] 칼슘 채널 길항약에 장기 반응을 나타내는 PAH(PAH long-term responders to calcium channel blockers), 폐정맥 폐색성 질환/폐모세혈관 종증(PVOD/PCH)(EIF2AK4 변이를 수반하는 PVOD/PCH를 포함한다),

[0794] 신생아 지속성(遷延性) 폐고혈압증(PPHN)을 포함한다.

[0795] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 염증성 질환 및 자가면역 질환으로는, 강피증, 천식, 폐색성 세기관지염, 폐섬유증, 전신성 에리테마토데스(SLE), 혼합성 결합 조직병(MCTD), 셰그렌 증후군, 다발성근염/피부근염, 크론병, 궤양성 대장염, 혈구 감소증, 과민성 장증후군(IBS), 염증성 장질환(IBD), 알레르기성 비염, 알레르기성 부비강염, 간질성 폐질환, 특발성 간질성 폐렴, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 기종 합병 폐섬유증(CPFE), 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 건선, 류머티즘성 관절염, 비만세포증, 아나필락시스 증후군, 혈관부종, 결절성 홍반, 다발성 홍반, 피부혈관염, 피부염증/질환, 두드러기, 알레르기성 접촉성 피부염을 들 수 있다.

[0796] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 암으로는, 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia, AML), 호산구 증다 증후군, T림프아구성 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 만성 골수성 백혈병(Chronic myelogenous leukemia, CML), 만성 호산구성 백혈병, 골수 섬유증, 융기성 피부 섬유 육종, 신경교종, 난소암, 자궁내막성종양, 간세포암, 갑상선암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 신장암, 연부육종, 신경내분비종양, 피부암, 중피종, 담관암, 두경부 편평 상피암, 대장암, 간엽세포종, 선암(腺癌), 췌장암, 마스트세포증, 소화관 간질종양(Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST)을 들 수 있다.

[0797] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 평활근 증식성 질환으로는, 혈관 재협착, 아테롬성/폐색성 동맥경화증, 모야모야병(특발성 윌리스 동맥륜 폐색증), 평활근종, 림프맥관근종증, 윌리엄스 증후군, 결절성 경화증, 협심증, 심근경색, 말초동맥질환, 비대형/확장형 심근증, 구속형/확장 부전형 심근증을 들 수 있다.

[0798] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 혈관 증식성 질환으로는, 가령 황반변성증(age-related macular degeneration, AMD), 오슬러병(유전성 출혈성 말초 혈관 확장증), 혈관종, 종양 혈관형성, 동정맥루를 들 수 있다.

[0799] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 적용할 수 있는 대사성 질환으로는, 당뇨병(1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)을 들 수 있다.

[0800] 본 발명 화합물은, 그대로 또는 약리학적으로 허용할 수 있는 담체 등과 혼합하여, 예를 들면, 0.001%~99.5%, 바람직하게는 0.1%~90% 함유하는 의약 조성물로 함으로써, 예를 들면, 인간, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 원숭이 등의 포유동물에 대하여, 상기 각종 질환의 치료제로서 이용할 수 있다.

[0801] 의약으로서의 용량은, 연령, 체중, 질병의 종류, 정도 등의 환자의 상태, 투여 경로, 본 발명 화합물의 종류, 염인지 아닌지, 염의 종류 등을 고려한 다음 조정하는 것이 바람직하지만, 통상은, 성인에 대하여 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염의 유효 성분량으로서, 경구 투여의 경우, 1일당, 0.01mg~5g/성인의 범위 내, 바람직하게는, 1mg~500mg/성인의 범위 내가 적당하다. 경우에 따라서는, 이 이하여도 충분하고, 또 반대로 이 이상의 용량을 필요로 하는 경우도 있다. 통상, 1일 1회 또는 수회에 나누어 투여하거나, 또는 정맥내 투여의 경우에는, 급속 투여하거나 또는 24시간 이내로 지속적으로 투여할 수 있다.

[0802] 본 발명 화합물의 하나 이상의 수소, 탄소 및/또는 다른 원자는, 각각 수소, 탄소 및/또는 다른 원자의 동위체

로 치환될 수 있다. 그와 같은 동위체의 예로는, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I 및 ^{36}Cl, 즉 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 유황, 불소, 요오드 및 염소가 포함된다. 이러한 동위체로 치환된 화합물은, 의약품으로서도 유용하며, 본 발명 화합물의 모든 방사성 표지체를 포함한다.

[0803] 이하에, 비교예, 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 더욱 자세히 설명하지만, 이들은 본 발명을 이것으로 한정하는 것은 아니다.

[0804] 실시예 중, 이하의 약호를 사용한다.

[0805] TFA: 트리플루오로초산

[0806] Pd-C: 팔라듐-탄소

[0807] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(디벤질리덴아세톤)비스팔라듐

[0808] $Pd(PPh_3)_4$: 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐

[0809] $PdCl_2(PPh_3)_2$: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로리드

[0810] $Pd(OAc)_2$: 초산팔라듐(II)

[0811] Xantphos: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0812] BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

[0813] PPh_3: 트리페닐포스핀

[0814] Boc_2O: 이탄산디-tert-부틸

[0815] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0816] HBTU: O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0817] THF: 테트라히드로푸란

[0818] DME: 디메톡시에탄

[0819] DMF: 디메틸포름아미드

[0820] DMSO: 디메틸술폭시드

[0821] NMP: N-메틸피롤리돈

[0822] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0823] TEA: 트리에틸아민

[0824] BH_3-THF: 보란-테트라히드로푸란 콤플렉스

[0825] $CDCl_3$: 중(重)클로로포름

[0826] TLC: 박층 크로마토그래피

[0827] MS: 매스 스펙트로메트리

[0828] LCMS: 고속액체 크로마토 질량 분석

[0829] ESI: 전자 충격 이온화법(Electron Spray Ionization)

[0830] M: 몰 농도(mol/L)

[0831] MS는, LCMS에 의해 측정했다. 이온화법으로는, ESI법을 이용했다. 관측된 질량 분석의 값을 m/z로 표시한다.

[0832] LCMS의 측정 조건은 이하와 같다.

[0833] 분석 기기: ACQUITY UPLC MS/PDA 시스템(워터스사 제조)

[0834] 질량 분석계: Waters 3100 MS 검출기

[0835] 포토다이오드 어레이 검출기: ACQUITY PDA 검출기(UV 검출 파장: 210～400nm)

[0836] 컬럼: Acquity BEH C18, 1.7㎛, 2.1×50㎜

[0837] 유속: 0.5mL/min

[0838] 컬럼 온도: 40℃

[0839] 용매;

[0840] A액: 0.1% 포름산/H_2O(v/v; 이하 동일)

[0841] B액: 0.1% 포름산/아세토니트릴

[0842] ^1H NMR 스펙트럼은, JNM-ECS400형 핵자기 공명 장치(가부시키가이샤 JEOL RESONANCE 제조)에 의해 측정했다. 관측된 피크를 화학 시프트값 δ(ppm)로 표시한다(s＝싱글렛, d＝더블렛, t＝트리플렛, q＝콰르텟, brs＝브로드 싱글렛, m＝멀티플렛, dd＝더블 더블렛, ddd＝더블 더블 더블렛, dt＝더블 트리플렛).

[0843] 마이크로파 실험은, Initiator 60(Biotage 제조)을 사용했다. 40-250℃의 온도를 달성할 수 있고, 20바까지의 압력에 도달할 수 있다.

[0844] 본 명세서에서의 화합물명은, IUPAC의 규칙에 준거한 명명 소프트웨어, ACD/NAME(등록상표, Advanced Chemistry Development Inc.)을 사용하거나, ChemBioDraw(버전 14.0, Cambridge Soft사 제조)를 사용하거나, 또는 IUPAC 명명법에 준하여 명명한 것이다.

[0845] 화합물명의 r 및 s(소문자)는, IUPAC 규칙에 따라, 유사(擬似) 부제 탄소 원자의 입체 화학을 나타낸다.

[0846] 참고예 1 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복시산

[0847] [공정 1] 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0848] 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트(15.0g), 1-시클로프로필메탄아민(9.9g), BINAP(8.6g), 탄산세슘(45.2g) 및 $Pd(OAc)_2$(1.6g)에 1,4-디옥산(139mL)을 첨가하고 탈기 후, 아르곤 분위기하, 80℃에서 밤새 교반했다. 불용물을 셀라이트(등록상표)로 여과 분별(濾別) 후, 용매를 감압 증류로 제거(留去)했다. 잔사(殘渣)를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(8.4g)을 얻었다. MS(m/z): 207.2$[M+H]^+$

[0849] [공정 2] 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0850] 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트(8.4g)의 THF(81mL)-메탄올(81mL) 용액에, 수산화리튬 일수화물(3.4g), 물(81mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 감압하 증류로 제거하고, 물로 희석 후, 1M 염산을 첨가하여 중화했다. 석출한 침전을 여과해 취하여(濾取), 표제 화합물(6.8g)을 얻었다. MS(m/z): 193.2$[M+H]^+$

[0851] 참고예 2 5-[시클로프로필(메틸)아미노]피리딘-3-카르복시산

[0852] [공정 1] 메틸 5-[시클로프로필(메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0853] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, N-메틸시클로프로판아민(9.9g)을 이용하여, 표제 화합물(6.6g)을 얻었다. MS(m/z): 207.4$[M+H]^+$

[0854] [공정 2] 5-[시클로프로필(메틸)아미노]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0855] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[시클로프로필(메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트(6.6g)를 이용하여, 표제 화합물(4.3g)을 얻었다. MS(m/z): 193.4$[M+H]^+$

[0856] 참고예 3 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]피리딘-3-카르복시산

[0857] [공정 1] 메틸 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0858] 메틸 5-히드록시피리딘-3-카르복실레이트(250mg), 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올(212mg), PPh_3(599mg)의 THF(4.1mL) 용액에, 아조디카르복시산 디이소프로필(40% 톨루엔 용액, 1.12mL)을 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(170mg)을 얻었다. MS(m/z): 244.4[M+H]$^+$

[0859] [공정 2] 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0860] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]피리딘-3-카르복실레이트(170mg)를 이용하여, 표제 화합물(84mg)을 얻었다.

[0861] 참고예 4 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]피리딘-3-카르복시산

[0862] [공정 1] 메틸 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0863] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, 4,4-디플루오로시클로헥산-1-올을 이용하여, 표제 화합물(450mg)을 얻었다. MS(m/z): 272.2[M+H]$^+$

[0864] [공정 2] 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0865] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]피리딘-3-카르복실레이트(450mg)를 이용하여, 표제 화합물(350mg)을 얻었다. MS(m/z): 258.2[M+H]$^+$

[0866] 참고예 5 5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복시산

[0867] [공정 1] 메틸 5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0868] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, (1-메틸시클로프로필)메탄올(500mg)을 이용하여, 표제 화합물(540mg)을 얻었다. MS(m/z): 222.1[M+H]$^+$

[0869] [공정 2] 5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0870] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복실레이트(540mg)를 이용하여, 표제 화합물(340mg)을 얻었다. MS(m/z): 208.2[M+H]$^+$

[0871] 참고예 6 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]피리딘-3-카르복시산

[0872] [공정 1] 메틸 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0873] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, (3,3-디플루오로시클로부틸)메탄올(500mg)을 이용하여, 표제 화합물(1.10g)을 얻었다. MS(m/z): 258.1[M+H]$^+$

[0874] [공정 2] 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]피리딘-3-카르복시산의 제조

[0875] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]피리딘-3-카르복실레이트(1.10g)를 이용하여, 표제 화합물(580mg)을 얻었다. MS(m/z): 244.2[M+H]$^+$

[0876] 참고예 7 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[0877] 3-아미노-4-메틸안식향산(5.00g), (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염(5.52g), HBTU(15.1g)의 THF(165mL) 현탁액에, DIPEA(17.2mL)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정했다. 무수황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 얻어진 잔사에 초산에틸을 첨가해 현탁시키고 침전을 여과해 취하여, 표제 화합물(6.10g)을 얻었다. MS(m/z): 249.2[M+H]$^+$

[0878] 참고예 8 메틸 4-클로로-3-에티닐벤조에이트

[0879] [공정 1] 메틸 4-클로로-3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조에이트의 제조

[0880] 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트(8.15g), 에티닐(트리메틸)실란(2.78g), 요오드화구리(570mg), $Pd(PPh_3)_4$(3.18g) 및 TEA(55mL)에 THF(27.5mL)를 첨가하고 탈기 후, 아르곤 분위기하, 45℃에서 밤새 교반했다. 불용물을 셀라이트(등록상표)로 여과 분별 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(6.8g)을 얻었다.

[0881] [공정 2] 메틸 4-클로로-3-에티닐벤조에이트의 제조

[0882] 공정 1에서 얻은, 메틸 4-클로로-3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조에이트(6.8g)를 THF(85mL)에 용해하고, TBAF(1M THF 용액, 31mL)를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(2.6g)을 얻었다.

[0883] 참고예 9 3-에티닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[0884] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 3-에티닐-4-메틸안식향산(500mg)을 이용하여, 표제 화합물(570mg)을 얻었다. MS(m/z): 258.2$[M+H]^+$

[0885] 참고예 10 2-(5-에티닐피리딘-3-일)피리미딘

[0886] [공정 1] 2-[5-(메톡시메톡시)피리딘-3-일]피리미딘의 제조

[0887] 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘(4.0g), 비스(피나콜라토)디보론(5.6g), 초산칼륨(3.6g) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.5g)에 1,4-디옥산(73mL)을 첨가하고 탈기 후, 아르곤 분위기하, 80℃에서 2.5시간 교반했다. 이어서, 2-브로모피리미딘(3.5g), 탄산칼륨(5.1g) 및 물(0.5mL)을 첨가하고, 85℃에서 밤새 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 물로 세정했다. 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(3.6g)을 얻었다. MS(m/z): 218.4$[M+H]^+$

[0888] [공정 2] 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-올의 제조

[0889] 공정 1에서 얻은, 2-[5-(메톡시메톡시)피리딘-3-일]피리미딘(4.11g)을 THF(38mL)에 용해하고, 35% 염산(1.4mL)을 첨가하여, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 중화했다. 생긴 침전을 여과해 취하여, 표제 화합물(2.51g)을 얻었다. MS(m/z): 174.4$[M+H]^+$

[0890] [공정 3] 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조

[0891] 공정 2에서 얻어진, 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-올(2.00g) 및 TEA(2.10mL)의 디클로로메탄(38mL) 용액에, 빙냉하, 트리플루오로메탄술폰산무수물(2.27mL)을 적하(滴下)하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(770mg)을 얻었다. MS(m/z): 306.4$[M+H]^+$

[0892] [공정 4] 2-{5-[(트리메틸실릴)에티닐]피리딘-3-일}피리미딘의 제조

[0893] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 공정 3에서 얻어진, 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트(770mg)를 이용하여, 표제 화합물(570mg)을 얻었다. MS(m/z): 254.5$[M+H]^+$

[0894] [공정 5] 2-(5-에티닐피리딘-3-일)피리미딘의 제조

[0895] 참고예 8의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조에이트 대신에, 공정 4에서 얻은, 2-{5-[(트리메틸실릴)에티닐]피리딘-3-일}피리미딘(570mg)을 이용하여, 표제 화합물(350mg)을 얻었다. MS(m/z): 182.4$[M+H]^+$

[0896] 참고예 11 3-브로모-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[0897] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 3-브로모-4-클로로안식향산(250mg)을 이용하여, 표제 화합물(315mg)을 얻었다. MS(m/z): 332.4$[M+H]^+$

[0898] 참고예 12 6-브로모-N-(시클로프로필메틸)피라진-2-아민

[0899] 2,6-디브로모피라진(500mg)의 DMF(1mL) 용액에, 1-시클로프로필메탄아민(449mg), 탄산칼륨(871mg)을 첨가하고, 스테인리스 내압 용기를 이용하여 봉관(封管)하고, 120℃에서 8시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(400mg)을 얻었다.

[0900] 참고예 13 5-에티닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0901] [공정 1] 5-브로모-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[0902] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 5-브로모-6-메틸피리딘-3-카르복시산(250mg)을 이용하여, 표제 화합물(380mg)을 얻었다. MS(m/z): 313.4[M+H]$^+$

[0903] [공정 2] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸-5-[(트리메틸실릴)에티닐]피리딘-3-카르복사미드의 제조

[0904] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 공정 1에서 얻은, 5-브로모-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드(100mg)를 이용하여, 표제 화합물(40mg)을 얻었다. MS(m/z): 331.5[M+H]$^+$

[0905] [공정 3] 5-에티닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[0906] 참고예 8의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조에이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸-5-[(트리메틸실릴)에티닐]피리딘-3-카르복사미드(40mg)를 이용하여, 표제 화합물(23mg)을 얻었다. MS(m/z): 259.5[M+H]$^+$

[0907] 참고예 14 2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-아민

[0908] 2-클로로피리미딘-4-아민(200mg), 이소퀴놀린-4-일보론산(294mg), 1M 탄산나트륨 수용액(3.1mL) 및 Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(126mg)에 1,4-디옥산(5mL)을 첨가하고 탈기 후, 아르곤으로 치환하여, 아르곤 분위기하, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(300mg)을 얻었다.

[0909] 참고예 15 (1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에탄-1-아민

[0910] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, (1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-아민 염산염(300mg), 페닐보론산(185mg)을 이용하여, 표제 화합물(280mg)을 얻었다. MS(m/z): 199.2[M+H]$^+$

[0911] 참고예 16 (1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에탄-1-아민

[0912] [공정 1] (SS)-N-[(1E)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸리덴]-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 제조

[0913] 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-온(25g), (SS)-2-메틸프로판-2-술핀아미드(18.2g)를 THF(500mL)에 용해하고, 오르토티탄산 테트라에틸(57g)을 첨가하고, 65℃에서 밤새 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 물을 첨가했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(34g)을 얻었다. MS(m/z): 303.0[M+H]$^+$

[0914] [공정 2] (SS)-N-[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 제조

[0915] 디클로로(p-시멘)루테늄(II) 다이머(6.86g), 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(2.14mL) 및 몰레큘러 시브 4A(34g)의 2-프로판올(560mL) 현탁액을, 아르곤 분위기하, 80℃에서 30분 교반했다. 이어서, 반응액을 50℃에서 교반하면서, 공정 1에서 얻은, (SS)-N-[(1E)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸리덴]-2-메틸프로판-2-술핀아미드(34g)의 2-프로판올(9mL) 용액, 칼륨 tert-부톡시드(6.29g)를 첨가하고, 같은 온도에서 6시간 교반했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(24.2g)을 얻었다. MS(m/z): 305.1[M+H]$^+$

[0916] [공정 3] (SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 제조

[0917] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 2에서 얻어진, (SS)-N-[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드(23.2g), 피리딘-3-일보론산(11.2g)을 이용하여, 표제 화합물(22.7g)을 얻었다. MS(m/z): 304.2[M+H]$^+$

[0918] [공정 4] (1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에탄-1-아민의 제조

[0919] 공정 3에서 얻어진, (SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드(22.7g)의 메탄올(150mL) 용액에, 빙냉하, 염화수소(2M 메탄올 용액, 5.46mL)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아미노 수식 구상 실리카겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(12.9g)을 얻었다. MS(m/z): 200.2[M+H]$^+$

[0920] 참고예 17 (1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에탄-1-아민 이염산염

[0921] [공정 1] (SS)-2-메틸-N-{(1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에틸}프로판-2-술핀아미드의 제조

[0922] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트, 에티닐(트리메틸)실란 대신에, 참고예 16의 공정 2에서 얻어진, (SS)-N-[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드(500mg), 에티닐벤젠(335mg)을 이용하여, 표제 화합물(530mg)을 얻었다. MS(m/z): 327.2[M+H]$^+$

[0923] [공정 2] (1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에탄-1-아민 이염산염의 제조

[0924] 공정 1에서 얻은, (SS)-2-메틸-N-{(1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에틸}프로판-2-술핀아미드(530mg)의 메탄올(8.1mL) 용액에, 빙냉하, 염화수소(2M 메탄올 용액, 0.18mL)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 초산에틸을 첨가해 현탁시키고 침전을 여과해 취하여, 표제 화합물(500mg)을 얻었다. MS(m/z): 223.2[M+H]$^+$

[0925] 참고예 18 (1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에탄-1-아민

[0926] [공정 1] (SS)-2-메틸-N-{(1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에틸}프로판-2-술핀아미드의 제조

[0927] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 대신에, 참고예 16의 공정 2에서 얻어진, (SS)-N-[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드(600mg)를 이용하여, 표제 화합물(420mg)을 얻었다. MS(m/z): 305.4[M+H]$^+$

[0928] [공정 2] (1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에탄-1-아민의 제조

[0929] 참고예 16의 공정 4에 준한 방법에 의해, (SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]-2-메틸프로판-2-술핀아미드 대신에, 공정 1에서 얻은, (SS)-2-메틸-N-{(1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에틸}프로판-2-술핀아미드(420mg)를 이용하여, 표제 화합물(200mg)을 얻었다. MS(m/z): 201.3[M+H]$^+$

[0930] 참고예 19 피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-카르발데히드

[0931] [공정 1] (피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메탄올의 제조

[0932] 피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-카르복시산(100mg)의 THF(2mL) 용액에, 수소화리튬 알루미늄(1M 헥산 용액, 1.5mL)을 첨가하여, 50℃에서 5시간 교반했다. 0℃에서, 반응액에 메탄올, L-(+)-주석산 나트륨칼륨 사수화물을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(57mg)을 얻었다. MS(m/z): 155.3[M+H]$^+$

[0933] [공정 2] 피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-카르발데히드의 제조

[0934] 공정 1에서 얻어진, (피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메탄올(57mg)의 THF(1.2mL) 용액에, 이산화망간(160mg)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 여과하여 불용물을 제거한 후, 여액(濾液)을 감압 농축하고, 표제 화합물(42mg)을 얻었다.

[0935] 참고예 20 5-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0936] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 5-아미노-6-메틸피리딘-3-카르복시산(915mg)을

이용하여, 표제 화합물(1.17g)을 얻었다. MS(m/z): 250.2[M+H]$^+$

[0937] 참고예 21 N-(5-포르밀피리딘-2-일)모르폴린-4-카르복사미드

[0938] [공정 1] 페닐(5-포르밀피리딘-2-일)카르바메이트의 제조

[0939] 6-아미노피리딘-3-카르발데히드(250mg)의 THF(5.1mL) 용액에, TEA(0.57mL), 클로로포름산 페닐(304mg)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(246mg)을 얻었다. MS(m/z): 243.2[M+H]$^+$

[0940] [공정 2] N-(5-포르밀피리딘-2-일)모르폴린-4-카르복사미드의 제조

[0941] 공정 1에서 얻어진, 페닐(5-포르밀피리딘-2-일)카르바메이트(40mg)의 NMP(0.34mL) 용액에, 모르폴린(43mg), TEA(0.072mL)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(246mg)을 얻었다. MS(m/z): 236.1[M+H]$^+$

[0942] 참고예 22 N-시클로프로필-N'-(5-포르밀피리딘-2-일)-N-메틸우레아

[0943] 참고예 21의 공정 2에 준한 방법에 의해, 모르폴린 대신에, N-메틸시클로프로판아민(94mg)을 이용하여, 표제 화합물(21mg)을 얻었다. MS(m/z): 220.1[M+H]$^+$

[0944] 참고예 23 tert-부틸 7-포르밀-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트

[0945] [공정 1] tert-부틸 7-브로모-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트의 제조

[0946] 7-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진(160mg)의 THF(2.5mL) 용액에, TEA(0.01mL), Boc_2O(0.19mL) 및 DMAP(4.5mg)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(177mg)을 얻었다. MS(m/z): 315.1[M+H]$^+$

[0947] [공정 2] tert-부틸 7-에테닐-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트의 제조

[0948] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 1에서 얻은, tert-부틸 7-브로모-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트(177mg), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(172mg)을 이용하여, 표제 화합물(118mg)을 얻었다. MS(m/z): 263.2[M+H]$^+$

[0949] [공정 3] tert-부틸 7-포르밀-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트의 제조

[0950] 공정 2에서 얻어진, tert-부틸 7-에테닐-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트(118mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, -78℃에서 30분간에 걸쳐 O_3를 버블링했다. 이어서, 무색이 될 때까지 아르곤 가스를 용액 중에 버블링하고, 트리페닐포스핀(142mg)을 첨가하여, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[0951] 참고예 24 6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르발데히드

[0952] [공정 1] 5-에테닐-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘의 제조

[0953] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 5-브로모-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘(142mg)(예를 들면, WO2006/038100에 기재된 방법에 준하여 합성했다), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(117mg)을 이용하여, 표제 화합물(90mg)을 얻었다. MS(m/z): 173.1[M+H]$^+$

[0954] [공정 2] 6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르발데히드의 제조

[0955] 참고예 23의 공정 3에 준한 방법에 의해, tert-부틸 7-에테닐-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻은, 5-에테닐-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘(90mg)을 이용하여, 표제 화합물(306mg)을 조생성물로서 얻었다. MS(m/z): 175.1[M+H]$^+$

[0956] 참고예 25 5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-카르발데히드

[0957] [공정 1] [5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일]메탄올의 제조

[0958] 메틸 5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-카르복실레이트(44㎎)(예를 들면, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8944-8947.에 기재된 방법에 준하여 합성했다)의 메탄올(2.2mL) 용액에, 수소화붕소나트륨(41㎎)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0959] [공정 2] 5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-카르발데히드의 제조

[0960] 참고예 19의 공정 2에 준한 방법에 의해, (피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메탄올 대신에, 공정 1에서 얻은, [5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일]메탄올을 이용하여, 표제 화합물(22㎎)을 얻었다.

[0961] 참고예 26 3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[0962] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 3-포르밀-4-메틸안식향산(100㎎)을 이용하여, 표제 화합물(134㎎)을 얻었다. MS(m/z): 262.5[M+H]$^+$

[0963] 참고예 27 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민 이염산염

[0964] [공정 1] 디-tert-부틸 (5-브로모피리딘-3-일)-2-이미도디카르보네이트의 제조

[0965] 참고예 23의 공정 1에 준한 방법에 의해, 7-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 대신에, 5-브로모피리딘-3-아민(25.0g)을 이용하여, 표제 화합물(40.0g)을 얻었다. MS(m/z): 373.4[M+H]$^+$

[0966] [공정 2] 디-tert-부틸 [5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]-2-이미도디카르보네이트의 제조

[0967] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 대신에, 공정 1에서 얻어진, 디-tert-부틸 (5-브로모피리딘-3-일)-2-이미도디카르보네이트(30.0g)를 이용하여, 표제 화합물(14.3g)을 얻었다. MS(m/z): 373.5[M+H]$^+$

[0968] [공정 3] 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민 이염산염의 제조

[0969] 공정 2에서 얻어진, 디-tert-부틸 [5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]-2-이미도디카르보네이트(14.3g)의 에탄올(128mL) 용액에, 염화수소(4M 초산에틸 용액, 14mL)를 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여, 잔사를 초산에틸에 현탁시켜 침전을 여과해 취하고, 초산에틸로 세정 후 건조하여, 표제 화합물(3.5g)을 얻었다. MS(m/z): 173.4[M+H]$^+$

[0970] 참고예 28 3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[0971] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 3-포르밀안식향산(500㎎)을 이용하여, 표제 화합물(590㎎)을 얻었다. MS(m/z): 248.5[M+H]$^+$

[0972] 참고예 29 4-플루오로-3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[0973] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 4-플루오로-3-포르밀안식향산(300㎎)을 이용하여, 표제 화합물(300㎎)을 얻었다. MS(m/z): 266.5[M+H]$^+$

[0974] 참고예 30 5-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0975] [공정 1] 5-에테닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[0976] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 참고예 13의 공정 1에서 얻어진, 5-브로모-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드(750㎎), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(479㎎)을 이용하여, 표제 화합물(614㎎)을 얻었다. MS(m/z): 261.2[M+H]$^+$

[0977] [공정 2] 5-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[0978] 참고예 23의 공정 3에 준한 방법에 의해, tert-부틸 7-에테닐-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카

르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 5-에테닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드(614mg)를 이용하여, 표제 화합물(360mg)을 얻었다. MS(m/z): 263.2[M+H]$^+$

[0979] 참고예 31 메틸 4-클로로-3-(히드록시메틸)벤조에이트

[0980] 메틸 4-클로로-3-포르밀벤조에이트(200mg)의 메탄올(3.4mL)-THF(3.4mL) 용액에, 0℃에서 수소화붕소나트륨(38mg) 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(130mg)을 얻었다.

[0981] 참고예 32 메틸 3-[(에틸아미노)메틸]-4-메틸벤조에이트

[0982] 메틸 3-포르밀-4-메틸벤조에이트(500mg)의 메탄올(11mL) 용액에, 에틸아민(2M 메탄올 용액, 2.8mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 이어서, 수소화붕소나트륨(159mg) 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(423mg)을 얻었다. MS(m/z): 208.2[M+H]$^+$

[0983] 참고예 33 에틸 5-포르밀-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트

[0984] [공정 1] 에틸 5-에테닐-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0985] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 에틸 5-브로모-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(4.2g), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(3.7g)을 이용하여, 표제 화합물(3.0g)을 얻었다. MS(m/z): 192.1[M+H]$^+$

[0986] [공정 2] 에틸 5-포르밀-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[0987] 참고예 23의 공정 3에 준한 방법에 의해, tert-부틸 7-에테닐-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 에틸 5-에테닐-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(3.0g)를 이용하여, 표제 화합물(2.7g)을 얻었다. MS(m/z): 194.1[M+H]$^+$

[0988] 참고예 34 1-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]-4-메틸피페라진

[0989] 5-브로모피리딘-3-카르발데히드(500mg)의 디클로로메탄(11mL) 용액에, 초산(0.15mL), 1-메틸피페라진(808mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드리드(1.14g)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(700mg)을 얻었다. MS(m/z): 270.1[M+H]$^+$

[0990] 참고예 35 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]모르폴린

[0991] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에, 모르폴린(703mg)을이용하여, 표제 화합물(570mg)을 얻었다. MS(m/z): 257.1[M+H]$^+$

[0992] 참고예 36 5-브로모-N-(옥산-4-일)피리딘-3-아민

[0993] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 3,5-디브로모피리딘, 옥산-4-아민(256mg)을 이용하여, 표제 화합물(230mg)을 얻었다. MS(m/z): 257.0[M+H]$^+$

[0994] 참고예 37 5-브로모-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-아민

[0995] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 3,5-디브로모피리딘, 1-메틸피페리딘-4-아민(304mg)을 이용하여, 표제 화합물(300mg)을 얻었다. MS(m/z): 270.1[M+H]$^+$

[0996] 참고예 38 1-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]-4-에틸피페라진

[0997] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에, 1-에틸피페라진(921mg)을 이용하여, 표제 화합물(680mg)을 얻었다. MS(m/z): 284.1[M+H]$^+$

[0998] 참고예 39 5-브로모-N-(옥세탄-3-일)피리딘-3-아민

[0999] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 3,5-디브로모피리딘(1.00g), 옥세탄-3-아민(309mg)을 이용하여, 표제 화합물(410mg)을 얻었다. MS(m/z): 229.3[M+H]$^+$

[1000] 참고예 40 디-tert-부틸 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일-2-이미도디카르보네이트

[1001] [공정 1] 벤질 2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-카르복실레이트의 제조

[1002] 참고예 23의 공정 1에 준한 방법에 의해, 7-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 대신에, 벤질 2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-카르복실레이트(600mg)를 이용하여, 표제 화합물(960mg)을 얻었다.

[1003] [공정 2] 디-tert-부틸 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일-2-이미도디카르보네이트의 제조

[1004] 공정 1에서 얻어진, 벤질 2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-카르복실레이트(960mg)의 메탄올(100mL) 용액에, 탈기 후, 아르곤 분위기하, 실온에서 교반하면서 5% Pd-C(400mg)를 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 4시간 교반했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과한 후, 용매를 감압 증류로 제거하여, 표제 화합물(700mg)을 얻었다.

[1005] 참고예 41 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1006] 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(800mg)의 디클로로메탄(16mL) 용액에, tert-부틸디메틸실릴 트리플레이트(1.11g) 및 2,6-루티딘(690mg)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(661mg)을 얻었다. MS(m/z): 363.3[M+H]$^+$

[1007] 참고예 42 메틸 3-(아미노메틸)-4-메틸벤조에이트

[1008] [공정 1] 메틸 3-[(히드록시이미노)메틸]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1009] 메틸 3-포르밀-4-메틸벤조에이트(1.00g)의 메탄올(20mL) 용액에, 50% 히드록실아민 수용액(1.32mL)을 첨가하고, 50℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여, 얻어진 잔사에 초산에틸을 첨가하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정했다. 무수황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하여, 표제 화합물(1.02g)을 얻었다. MS(m/z): 194.4[M+H]$^+$

[1010] [공정 2] 메틸 3-(아미노메틸)-4-메틸벤조에이트의 제조

[1011] 공정 1에서 얻은, 메틸 3-[(히드록시이미노)메틸]-4-메틸벤조에이트(1.02g)에 염화수소(2M 메탄올 용액, 15mL) 첨가하고, 탈기 후, 아르곤 분위기하, 실온에서 교반하면서 5% Pd-C(500mg)를 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과한 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 얻어진 잔사에 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 한 후, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하여, 표제 화합물(820mg)을 얻었다. MS(m/z): 180.4[M+H]$^+$

[1012] 참고예 43 3-브로모-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1013] 참고예 7에 준한 방법에 의해, 3-아미노-4-메틸안식향산 대신에, 3-브로모-4-메틸안식향산(16.6g)을 이용하여, 표제 화합물(23.0g)을 얻었다. MS(m/z): 312.0[M+H]$^+$

[1014] 실시예 1 2-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드

[1015] [공정 1] 메틸 3-[(2-브로모-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1016] 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산(2.20g)의 DMF(20mL) 용액에, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(1.75g), HATU(4.83g), DIPEA(3.66mL)를 차례로 첨가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유

기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정했다. 무수황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.02g)을 얻었다.

[1017] [공정 2] 메틸 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1018] 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(2-브로모-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트(150mg)의 NMP(0.5mL) 용액에, 시클로프로판아민(121mg)을 첨가하고, 80℃에서 6시간 교반했다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(105mg)을 얻었다.

[1019] [공정 3] 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산의 제조

[1020] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸벤조에이트(103mg)를 이용하여, 표제 화합물(90mg)을 얻었다.

[1021] [공정 4] 2-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드의 제조

[1022] 공정 3에서 얻은, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산(30mg)의 DMF(1mL) 용액에, HATU(54mg) 및 DIPEA(0.065mL)를 차례로 첨가하고, 실온에서 10분 교반했다. 이어서, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염(22mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정했다. 무수황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(16mg)을 얻었다.

[1023] 실시예 2 N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드

[1024] [공정 1] 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1025] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산 대신에, 5-브로모피리딘-3-카르복시산(1.00g)을 이용하여, 표제 화합물(1.70g)을 얻었다. MS(m/z): 349.0$[M+H]^+$

[1026] [공정 2] 3-[(5-브로모피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-메틸안식향산의 제조

[1027] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻은, 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트(650mg)를 이용하여, 표제 화합물(505mg)을 얻었다. MS(m/z): 335.0$[M+H]^+$

[1028] [공정 3] 5-브로모-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1029] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻은, 3-[(5-브로모피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-메틸안식향산(505mg)을 이용하여, 표제 화합물(650mg)을 얻었다. MS(m/z): 432.1$[M+H]^+$

[1030] [공정 4] N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1031] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 5-브로모-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드(50mg), 페닐보론산(17mg)을 이용하여, 표제 화합물(40mg)을 얻었다.

[1032] 실시예 3 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드

[1033] [공정 1] 메틸 3-{[2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1034] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산 대신에, 2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르복시산(100mg)을 이용하여, 표제 화합물(160mg)을 얻었다. MS(m/z): 331.5$[M+H]^+$

[1035] [공정 2] 3-{[2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산의 제조

[1036] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에,

공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸벤조에이트(160㎎)를 이용하여, 표제 화합물(145㎎)을 얻었다. MS(m/z): 317.4[M+H]$^+$

[1037] [공정 3] 2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드의 제조

[1038] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-{[2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산(40㎎)을 이용하여, 표제 화합물(38㎎)을 얻었다.

[1039] 실시예 5 N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복사미드

[1040] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 대신에, 2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복시산(30㎎), 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(43㎎)를 이용하여, 표제 화합물(53㎎)을 얻었다.

[1041] 실시예 6 N-(5-{[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드

[1042] [공정 1] 메틸 4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-카르보닐)아미노]벤조에이트의 제조

[1043] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 2의 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트(1.00g), 페닐보론산(419㎎)을 이용하여, 표제 화합물(1.00g)을 얻었다. MS(m/z): 347.2[M+H]$^+$

[1044] [공정 2] 4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-카르보닐)아미노]안식향산의 제조

[1045] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-카르보닐)아미노]벤조에이트(1.00g)를 이용하여, 표제 화합물(910㎎)을 얻었다. MS(m/z): 333.2[M+H]$^+$

[1046] [공정 3] N-(5-{[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1047] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염 대신에, 공정 2에서 얻어진, 4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-카르보닐)아미노]안식향산(40㎎)과 (2S)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올(25㎎)을 이용하여, 표제 화합물(38㎎)을 얻었다.

[1048] 실시예 17 5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1049] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 대신에, 참고예 2에서 얻은, 5-[시클로프로필(메틸)아미노]피리딘-3-카르복시산(70㎎), 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(90㎎)를 이용하여, 표제 화합물(43㎎)을 얻었다.

[1050] 실시예 20 5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1051] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 2의 공정 3에서 얻어진, 5-브로모-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드(61㎎), (3-플루오로페닐)보론산(28㎎)을 이용하여, 표제 화합물(43㎎)을 얻었다.

[1052] 실시예 24 5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1053] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 대신에, 5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-카르복시산(40㎎), 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(57㎎)를 이용하여, 표제 화합물(58㎎)을 얻었다.

[1054] 실시예 26 2-[(2-시클로프로필에틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드

[1055] [공정 1] 메틸 3-[(2-클로로-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1056] 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(6.89g)의 THF(80mL) 용액에, 빙냉 교반하, 2-클로로-1,3-티아졸-5-카르보닐 클로리드(8.31g)의 THF(80mL) 용액을 적하하고, 같은 온도에서 30분간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정했다. 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 얻어진 잔사에 물을 첨가해 현탁시키고 침전을 여과해 취하여, 표제 화합물(12.5g)을 얻었다. MS(m/z): 311.4[M+H]$^+$

[1057] [공정 2] 3-[(2-클로로-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸안식향산의 제조

[1058] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(2-클로로-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트(12.5g)를 이용하여, 표제 화합물(10.4g)을 얻었다. MS(m/z): 297.4[M+H]$^+$

[1059] [공정 3] 2-클로로-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드의 제조

[1060] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-[(2-클로로-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸안식향산(7.5g)을 이용하여, 표제 화합물(9.8g)을 얻었다. MS(m/z): 394.2[M+H]$^+$

[1061] [공정 4] N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1062] 실시예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 3-[(2-브로모-1,3-티아졸-5-카르보닐)아미노]-4-메틸벤조에이트, 시클로프로판아민 대신에, 공정 3에서 얻어진, 2-클로로-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드(90mg), 2-시클로프로필에탄-1-아민(249mg)을 이용하여, 표제 화합물(72mg)을 얻었다.

[1063] 실시예 57 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1064] [공정 1] 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로벤조에이트의 제조

[1065] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 에티닐(트리메틸)실란, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 참고예 8에서 얻어진 메틸 4-클로로-3-에티닐벤조에이트(1.01g), 3-브로모-5-요오드피리딘(1.47g)을 이용하여, 표제 화합물(1.60g)을 얻었다. MS(m/z): 350.0[M+H]$^+$

[1066] [공정 2] 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로안식향산의 제조

[1067] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로벤조에이트(600mg)를 이용하여, 표제 화합물(360mg)을 얻었다. MS(m/z): 335.9[M+H]$^+$

[1068] [공정 3] 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1069] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로안식향산(370mg)을 이용하여, 표제 화합물(170mg)을 얻었다.

[1070] 실시예 58 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드

[1071] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 57에서 얻어진, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드(50mg), 페닐보론산(15mg)을 이용하여, 표제 화합물(5mg)을 얻었다.

[1072] 실시예 59 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-메틸피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드

[1073] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 에티닐(트리메틸)실란, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 참고예 9에서 얻어진, 3-에티닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 3-브로모-5-메틸피리딘(30mg)을 이용하여, 표제 화합물(14mg)을 얻었다.

[1074] 실시예 61 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1075] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 에티닐(트리메틸)실란, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 참고예 9에서 얻어진, 3-에티닐-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(20.5g), 3-브로모-5-요오드피리딘(24.8g)을 이용하여, 표제 화합물(14.5g)을 얻었다.

[1076] 실시예 62 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드

[1077] 실시예 61에서 얻은, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 2-(트리부틸스탄닐)피리미딘(54mg), $Pd(PPh_3)_4$(17mg), 요오드화구리(7mg) 및 불화 세슘(22mg)에 DMF(0.5mL)를 첨가하고, 당해 혼합물을 마이크로웨이브 반응 장치로 150℃에서 30분간 반응시켰다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(15mg)을 얻었다.

[1078] 실시예 67 3-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1079] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 61에서 얻어진, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(400mg), 시클로프로필보론산(249mg)을 이용하여, 표제 화합물(250mg)을 얻었다.

[1080] 실시예 76 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드

[1081] [공정 1] 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-메틸안식향산의 제조

[1082] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 에티닐(트리메틸)실란, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 3-에티닐-4-메틸안식향산(40mg), 3-브로모-5-요오도피리딘(71mg)을 이용하여, 표제 화합물(47mg)을 얻었다. MS(m/z): 316.2$[M+H]^+$

[1083] [공정 2] 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1084] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염 대신에, 공정 1에서 얻어진, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-메틸안식향산(25mg), (1S,2S)-2-아미노-1-페닐프로판-1,3-디올(16mg)을 이용하여, 표제 화합물(28mg)을 얻었다.

[1085] 실시예 77 N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-N^3-(5-페닐피리딘-3-일)벤젠-1,3-디카르복사미드

[1086] [공정 1] 메틸 5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸벤조에이트의 제조

[1087] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 3-(메톡시카르보닐)-4-메틸안식향산(500mg)을 이용하여, 표제 화합물(600mg)을 얻었다. MS(m/z): 292.3$[M+H]^+$

[1088] [공정 2] 5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸안식향산의 제조

[1089] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸벤조에이트(600mg)를 이용하여, 표제 화합물(430mg)을 얻었다. MS(m/z): 278.3$[M+H]^+$

[1090] [공정 3] N^3-(5-브로모피리딘-3-일)-N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤젠-1,3-디카르복사미드의 제조

[1091] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸안식향산(200mg), 5-브로모피리딘-3-아민(137mg)을 이용하여, 표제 화합물(166mg)을 얻었다. MS(m/z): 432.3$[M+H]^+$

[1092] [공정 4] N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-N^3-(5-페닐피리딘-3-일)벤젠-1,3-디카르복사미드의 제조

[1093] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진,

N^3-(5-브로모피리딘-3-일)-N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤젠-1,3-디카르복사미드(50㎎), 페닐보론산(17㎎)을 이용하여, 표제 화합물(40㎎)을 얻었다.

[1094] 실시예 78 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤즈아미드

[1095] [공정 1] 메틸 4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조에이트의 제조

[1096] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(350㎎), 2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(263㎎)을 이용하여, 표제 화합물(280㎎)을 얻었다.

[1097] [공정 2] 4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}안식향산의 제조

[1098] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조에이트(280㎎)를 이용하여, 표제 화합물(180㎎)을 얻었다.

[1099] [공정 3] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤즈아미드의 제조

[1100] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}안식향산(50㎎)을 이용하여, 표제 화합물(50㎎)을 얻었다.

[1101] 실시예 83 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드

[1102] [공정 1] 메틸 3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1103] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(84㎎), 참고예 40에서 얻어진, 디-tert-부틸 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-2-일-2-이미도디카르보네이트(86㎎)를 이용하여, 표제 화합물(54㎎)을 얻었다. MS(m/z): 499.6$[M+H]^+$

[1104] [공정 2] 메틸 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-4-메틸벤조에이트의 제조

[1105] 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일}-4-메틸벤조에이트(70㎎)에, 염화수소(2M 메탄올 용액, 2.1mL)를 첨가하고, 50℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(10㎎)을 얻었다. MS(m/z): 299.5$[M+H]^+$

[1106] [공정 3] 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-4-메틸안식향산의 제조

[1107] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-4-메틸벤조에이트(10㎎)를 이용하여, 표제 화합물을 얻었다. MS(m/z): 285.3$[M+H]^+$

[1108] [공정 4] 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1109] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노-1-페닐프로판-1,3-디올(11㎎)을 이용하여, 표제 화합물(6㎎)을 얻었다.

[1110] 실시예 84 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤즈아미드

[1111] [공정 1] 메틸 4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤조에이트의 제조

[1112] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(324mg), 참고예 15에서 얻어진, (1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에탄-1-아민(280mg)을 이용하여, 표제 화합물(220mg)을 얻었다. MS(m/z): 347.3[M+H]$^+$

[1113] [공정 2] 4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}안식향산의 제조

[1114] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤조에이트(220mg)를 이용하여, 표제 화합물(180mg)을 얻었다. MS(m/z): 333.3[M+H]$^+$

[1115] [공정 3] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤즈아미드의 제조

[1116] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}안식향산(50mg)을 이용하여, 표제 화합물(60mg)을 얻었다.

[1117] 실시예 85 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1118] [공정 1] 메틸 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1119] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(13.9g), 참고예 16에서 얻어진 (1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에탄-1-아민(11.0g)을 이용하여, 표제 화합물(10.3g)을 얻었다. MS(m/z): 348.3[M+H]$^+$

[1120] [공정 2] 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산의 제조

[1121] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(10.3g)를 이용하여, 표제 화합물(8.7g)을 얻었다. MS(m/z): 334.4[M+H]$^+$

[1122] [공정 3] 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1123] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산(8.7g)을 이용하여, 표제 화합물(9.4g)을 얻었다.

[1124] 실시예 87 3-{[(1S)-1-([3,4'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1125] [공정 1] 메틸 3-{[(1R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1126] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 메틸 3-요오드-4-메틸벤조에이트(6.49g), (1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-아민(3.78g)을 이용하여, 표제 화합물(1.80g)을 얻었다. MS(m/z): 349.0[M+H]$^+$

[1127] [공정 2] 3-{[(1R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산의 제조

[1128] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(1R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(1.00g)를 이용하여, 표제 화합물(820mg)을 얻었다. MS(m/z): 335.1[M+H]$^+$

[1129] [공정 3] 3-{[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1130] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻은, 3-{[(1R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산(820mg)을 이

용하여, 표제 화합물(920mg)을 얻었다. MS(m/z): 432.3[M+H]+

[1131] [공정 4] 3-{[(1S)-1-([3,4'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1132] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-{[(1S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 피리딘-4-일보론산(10mg)을 이용하여, 표제 화합물(9mg)을 얻었다.

[1133] 실시예 89 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1134] [공정 1] 메틸 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1135] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘, 2-브로모피리미딘 대신에, 실시예 87의 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(1R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(150mg), 2-브로모피리딘(170mg)을 이용하여, 표제 화합물(90mg)을 얻었다. MS(m/z): 348.2[M+H]+

[1136] [공정 2] 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산의 제조

[1137] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(90mg)를 이용하여, 표제 화합물(86mg)을 얻었다. MS(m/z): 334.2[M+H]+

[1138] [공정 3] 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1139] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-4-메틸안식향산(70mg)을 이용하여, 표제 화합물(10mg)을 얻었다.

[1140] 실시예 91 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1141] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(1.6g)를 이용하여, 표제 화합물(2.0g)을 얻었다.

[1142] 실시예 92 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1143] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 91에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 페닐보론산(10mg)을 이용하여, 표제 화합물(23mg)을 얻었다.

[1144] 실시예 94 3-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1145] 참고예 8의 공정 1에 준한 방법에 의해, 에티닐(트리메틸)실란, 메틸 4-클로로-3-요오도벤조에이트 대신에, 에티닐시클로프로판(63mg), 실시예 91에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(100mg)를 이용하여, 표제 화합물(64mg)을 얻었다.

[1146] 실시예 95 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드

[1147] [공정 1] 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1148] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(9.0g)를 이용하여, 표제 화합물(13.0g)을 얻었다. MS(m/z): 335.3[M+H]+

[1149] [공정 2] 메틸 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤조에이트의 제조

[1150] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(13.0g)를 이용하여, 표제 화합물(9.0g)을 얻었다.

MS(m/z): 335.5[M+H]$^+$

[1151] [공정 3] 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)안식향산의 제조

[1152] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻은, 메틸 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤조에이트(9.0g)를 이용하여, 표제 화합물(6.6g)을 얻었다. MS(m/z): 321.5[M+H]$^+$

[1153] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드의 제조

[1154] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)안식향산(6.0g)을 이용하여, 표제 화합물(5.5g)을 얻었다.

[1155] 실시예 96 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1156] [공정 1] 메틸 4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤조에이트의 제조

[1157] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(210mg), 퀴놀린-3-카르발데히드(200mg)를 이용하여, 표제 화합물(230mg)을 얻었다.

[1158] [공정 2] 4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}안식향산의 제조

[1159] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤조에이트(230mg)를 이용하여, 표제 화합물(200mg)을 얻었다.

[1160] [공정 3] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드의 제조

[1161] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻은, 4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}안식향산(40mg)을 이용하여, 표제 화합물(43mg)을 얻었다.

[1162] 실시예 98 3-[({5-[4-(2-아미노프로판-2-일)페닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1163] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘, 2-브로모피리미딘 대신에, 실시예 91에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(80mg), 2-(4-브로모 페닐)프로판-2-아민(49mg)을 이용하여, 표제 화합물(41mg)을 얻었다.

[1164] 실시예 101 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1165] [공정 1] 메틸 3-{[(6-클로로피라진-2-일)메틸]아미노}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1166] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(449mg), 6-클로로피라진-2-카르발데히드(774mg)를 이용하여, 표제 화합물(150mg)을 얻었다.

[1167] [공정 2] 메틸 4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤조에이트의 제조

[1168] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(6-클로로피라진-2-일)메틸]아미노}-4-메틸벤조에이트(70mg), 페닐보론산(35mg)을 이용하여, 표제 화합물(66mg)을 얻었다.

[1169] [공정 3] 4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}안식향산의 제조

[1170] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤조에이트(66mg)를 이용하여, 표제 화합물(55mg)을 얻었다.

[1171] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤즈아미드의 제조

[1172] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안

식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}안식향산(25㎎)을 이용하여, 표제 화합물(19㎎)을 얻었다.

[1173] 실시예 109 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1174] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(73㎎), 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르발데히드(43㎎)를 이용하여, 표제 화합물(84㎎)을 얻었다.

[1175] 실시예 110 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드

[1176] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(24㎎), 이미다조[1,2-b]피리다진-3-카르발데히드(15㎎)를 이용하여, 표제 화합물(18㎎)을 얻었다.

[1177] 실시예 113 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1178] [공정 1] 3-{[(2-클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1179] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(513㎎),

2-클로로피리미딘-5-카르발데히드(310㎎)를 이용하여, 표제 화합물(320㎎)을 얻었다. MS(m/z): 375.5[M+H]$^+$

[1180] [공정 2] 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1181] 공정 1에서 얻어진, 3-{[(2-클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(320㎎)에, 1,4-디옥산(8mL), 28% 암모니아 수용액(4mL)을 첨가하고, 스테인리스 내압 용기를 이용하여 봉관하고, 100℃에서 8시간 교반했다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(173㎎)을 얻었다.

[1182] 실시예 116 3-{[(6-아세트아미도피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1183] [공정 1] 3-{[(6-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1184] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(380㎎), 6-브로모피리딘-3-카르발데히드(300㎎)를 이용하여, 표제 화합물(370㎎)을 얻었다. MS(m/z): 418.5[M+H]$^+$

[1185] [공정 2] 3-{[(6-아세트아미도피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1186] 참고예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트, 1-시클로프로필메탄아민 대신에, 공정 1에서 얻어진, 3-{[(6-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(50㎎), 아세트아미드(18㎎)를 이용하여, 표제 화합물(22㎎)을 얻었다.

[1187] 실시예 118 3-{[([2,2'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1188] 실시예 62에 준한 방법에 의해, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드, 2-(트리부틸스탄닐)피리미딘 대신에, 실시예 116의 공정 1에서 얻어진, 3-{[(6-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(60㎎), 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(79㎎)을 이용하여, 표제 화합물(23㎎)을 얻었다.

[1189] 실시예 122 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드

[1190] 실시예 116의 공정 1에서 얻어진, 3-{[(6-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-

4-메틸벤즈아미드(60㎎), 1H-피라졸(20㎎), 요오드화구리(11㎎), 인산칼륨(91㎎), 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(0.014mL) 및 DMF(0.36mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응 장치로 100℃에서 30분간 반응시켰다. 반응액에, 1H-피라졸(20㎎), 요오드화구리(11㎎) 및 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(0.014mL)을 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치로 100℃에서 추가로 30분간 반응시켰다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(34㎎)을 얻었다.

[1191] 실시예 129 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-{[(피리딘-3-일)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1192] [공정 1] 3-{[(6-아미노피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1193] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(203㎎), 6-아미노피리딘-3-카르발데히드(100㎎)를 이용하여, 표제 화합물(149㎎)을 얻었다. MS(m/z): 355.6[M+H]+

[1194] [공정 2] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-{[(피리딘-3-일)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드의 제조

[1195] 공정 1에서 얻어진, 3-{[(6-아미노피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(35㎎), 3-이소시아네이트 피리딘(14㎎), 탄산칼륨(20㎎) 및 DMF(0.33mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응 장치로 80℃에서 30분간 반응시켰다. 반응액을 방냉 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(5.8㎎)을 얻었다.

[1196] 실시예 131 3-{[(5-아미노피라진-2-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1197] [공정 1] 메틸 3-[({5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피라진-2-일}메틸)아미노]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1198] tert-부틸 [5-(브로모메틸)피라진-2-일]카르바메이트(1.44g), 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트(561㎎)의 DMF(12mL) 용액에, 탄산칼륨(1.76g)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(360㎎)을 얻었다. MS(m/z): 373.5[M+H]$^+$

[1199] [공정 2] 3-[({5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피라진-2-일}메틸)아미노]-4-메틸안식향산의 제조

[1200] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[({5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피라진-2-일}메틸)아미노]-4-메틸벤조에이트(160㎎)를 이용하여, 표제 화합물(125㎎)을 얻었다. MS(m/z): 359.3[M+H]$^+$

[1201] [공정 3] tert-부틸 {5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피라진-2-일}카르바메이트의 제조

[1202] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-[({5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피라진-2-일}메틸)아미노]-4-메틸안식향산(125㎎)을 이용하여, 표제 화합물(105㎎)을 얻었다. MS(m/z): 456.6[M+H]$^+$

[1203] [공정 4] 3-{[(5-아미노피라진-2-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1204] 공정 3에서 얻어진, tert-부틸 {5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피라진-2-일}카르바메이트(95㎎)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 트리플루오로초산(0.16mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에, 메탄올(2mL), 2M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(40㎎)을 얻었다.

[1205] 실시예 138 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드

[1206] [공정 1] 3-{[(6-아미노피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1207] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 41에서

얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(468㎎), 6-아미노피리딘-3-카르발데히드(150㎎)를 이용하여, 표제 화합물(223㎎)을 얻었다. MS(m/z): 469.4[M+H]$^+$

[1208] [공정 2] N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1209] 실시예 1의 공정 1에 준한 방법에 의해, 2-브로모-1,3-티아졸-5-카르복시산, 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 대신에, (1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복시산(36㎎), 공정 1에서 얻어진, 3-{[(6-아미노피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30㎎)를 이용하여, 표제 화합물(60㎎)을 얻었다.

[1210] [공정 3] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1211] 참고예 8의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 4-클로로-3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조에이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, N-[(1S,2S)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드(60㎎)를 이용하여, 표제 화합물(8㎎)을 얻었다.

[1212] 실시예 140 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드

[1213] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(136㎎), 참고예 24에서 얻어진, 6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르발데히드(306㎎)를 이용하여, 표제 화합물(74㎎)을 얻었다.

[1214] 실시예 142 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1215] [공정 1]메틸 4-클로로-3-{[(2-클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤조에이트의 제조

[1216] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 메틸 3-아미노-4-클로로벤조에이트(1.00g), 2-클로로피리미딘-5-카르발데히드(806㎎)를 이용하여, 표제 화합물(376㎎)을 얻었다. MS(m/z): 312.3[M+H]$^+$

[1217] [공정 2] 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로안식향산의 제조

[1218] 공정 1에서 얻어진, 메틸 4-클로로-3-{[(2-클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤조에이트(199㎎)에, 1,4-디옥산(0.86mL), 28% 암모니아 수용액(0.86mL)을 첨가하고, 스테인리스 내압 용기를 이용하여 봉관하고, 100℃에서 2일간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에, 에탄올(3.2mL), 2M 수산화나트륨 수용액(3.2mL)을 첨가하고, 90℃에서 밤새 교반했다. 용매를 감압하 증류로 제거하고, 물로 희석 후, 염산을 첨가하여 중화했다. 석출한 침전을 여과해 취하여, 표제 화합물(102㎎)을 얻었다. MS(m/z): 279.4[M+H]$^+$

[1219] [공정 3] 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1220] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻은, 3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로안식향산(50㎎)을 이용하여, 표제 화합물(36㎎)을 얻었다.

[1221] 실시예 144 3-{[(3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1222] [공정 1] tert-부틸 7-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트의 제조

[1223] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 7에서 얻어진, 3-아미노-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(134㎎), 참고예 23에서 얻은, tert-부틸 7-포르밀-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트를 이용하여, 표제 화합물(124㎎)을 얻었다. MS(m/z): 497.3[M+H]$^+$

[1224] [공정 2] 3-{[(3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1225] 공정 1에서 얻어진, tert-부틸 7-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-카르복실레이트(59mg)의 디클로로메탄(1.4mL) 용액에 트리플루오로초산(0.7mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(37mg)을 얻었다.

[1226] 실시예 147 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드

[1227] [공정 1] 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1228] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 5-브로모피리딘-3-아민(1.5g), 메틸 3-포르밀-4-메틸벤조에이트(1.5g)를 이용하여, 표제 화합물(2.3g)을 얻었다. MS(m/z): 335.4[M+H]$^+$

[1229] [공정 2] 메틸 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤조에이트의 제조

[1230] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트(170mg)를 이용하여, 표제 화합물(35mg)을 얻었다. MS(m/z): 335.5[M+H]$^+$

[1231] [공정 3] 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)안식향산의 제조

[1232] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤조에이트(35mg)를 이용하여, 표제 화합물(33mg)을 얻었다. MS(m/z): 321.5[M+H]$^+$

[1233] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드의 제조

[1234] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)안식향산(33mg)을 이용하여, 표제 화합물(6mg)을 얻었다.

[1235] 실시예 148 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1236] [공정 1] 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1237] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 5-브로모피리딘-3-아민(437mg), 참고예 26에서 얻어진, 3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(600mg)를 이용하여, 표제 화합물(560mg)을 얻었다. MS(m/z): 418.6[M+H]$^+$

[1238] [공정 2] 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1239] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘, 2-브로모피리미딘 대신에, 공정 1에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(80mg), 2-브로모피리딘(36mg)을 이용하여, 표제 화합물(10mg)을 얻었다.

[1240] 실시예 152 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드

[1241] [공정 1] 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸안식향산의 제조

[1242] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 실시예 147의 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트(1.0g)를 이용하여, 표제 화합물(950mg)을 얻었다. MS(m/z): 321.4[M+H]$^+$

[1243] [공정 2] 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1244] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염 대신에, 공정 1에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸안식향산(350mg), (1S,2S)-2-아미노-1-페닐프로판-1,3-디올(219mg)을 이용하여, 표제 화합물(500mg)을 얻었다.

[1245] 실시예 153 N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드

[1246] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 실시예 152에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드(50mg), 페닐보론산(16mg)을 이용하여, 표제 화합물(29mg)을 얻었다.

[1247] 실시예 155 3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드

[1248] 실시예 62에 준한 방법에 의해, 3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드, 2-(트리부틸스탄닐)피리미딘 대신에, 실시예 152에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드(50mg), 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(51mg)을 이용하여, 표제 화합물(20mg)을 얻었다.

[1249] 실시예 156 N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)아미노]메틸}벤즈아미드

[1250] [공정 1] 메틸 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1251] 2,6-디클로로피라진(300mg), 참고예 42에서 얻어진, 메틸 3-(아미노메틸)-4-메틸벤조에이트(397mg), NMP(4mL) 및 DIPEA(1.05mL)의 혼합물을 100℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정했다. 용매를 감압 증류로 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(423mg)을 얻었다. MS(m/z): 292.5[M+H]$^+$

[1252] [공정 2] 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-4-메틸안식향산의 제조

[1253] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트(580mg)를 이용하여, 표제 화합물(520mg)을 얻었다. MS(m/z): 278.4[M+H]$^+$

[1254] [공정 3] 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1255] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산, (1S,2S)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-4-메틸안식향산(300mg), (1S,2S)-2-아미노-1-페닐프로판-1,3-디올(217mg)을 이용하여, 표제 화합물(420mg)을 얻었다. MS(m/z): 427.6[M+H]$^+$

[1256] [공정 4] N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)아미노]메틸}벤즈아미드의 제조

[1257] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-{[(6-클로로피라진-2-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드(50mg), 페닐보론산(17mg)을 이용하여, 표제 화합물(36mg)을 얻었다.

[1258] 실시예 158 N-[3-({[6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아

[1259] [공정 1] N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-클로로피라진-2-아민의 제조

[1260] 실시예 156의 공정 3에 준한 방법에 의해, 메틸 3-(아미노메틸)-4-메틸벤조에이트 대신에, 3-(아미노메틸)아닐린(1.23g)을 이용하여, 표제 화합물(1.22g)을 얻었다.

[1261] [공정 2] N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-아민의 제조

[1262] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 1에서 얻어진, N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-클로로피라진-2-아민(160㎎), (3,4-디메톡시페닐)보론산(149㎎)을 이용하여, 표제 화합물(190㎎)을 얻었다.

[1263] [공정 3] N-[3-({[6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아의 제조

[1264] 공정 2에서 얻은, N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-아민(40㎎)에 THF(1mL), TEA(0.20mL), 트리포스겐(18㎎)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 이어서, (1S,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 염산염(180㎎)을 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(37㎎)을 얻었다.

[1265] 실시예 159 N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아

[1266] [공정 1] N-[(3-니트로페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민의 제조

[1267] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 27에서 얻어진, 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(100㎎), 3-니트로벤즈알데히드(88㎎)를 이용하여, 표제 화합물(40㎎)을 얻었다.

[1268] [공정 2] N-[(3-아미노페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민의 제조

[1269] 공정 1에서 얻어진, N-[(3-니트로페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(40㎎)의 메탄올(5mL), THF(5mL) 용액에, 탈기 후, 아르곤 분위기하, 실온에서 교반하면서 10% Pd-C(50㎎)를 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 4시간 교반했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(20㎎)을 얻었다.

[1270] [공정 3] N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아의 제조

[1271] 실시예 158의 공정 3에 준한 방법에 의해, N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-아민 대신에, 공정 2에서 얻어진, N-[(3-아미노페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(20㎎)을 이용하여, 표제 화합물(13㎎)을 얻었다.

[1272] 실시예 161 N-[4-플루오로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아

[1273] [공정 1] N-[(2-플루오로-5-니트로페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민의 제조

[1274] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 참고예 27에서 얻어진, 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(133㎎), 2-플루오로-5-니트로벤즈알데히드(196㎎)를 이용하여, 표제 화합물(150㎎)을 얻었다.

[1275] [공정 2] tert-부틸 [(2-플루오로-5-니트로페닐)메틸][5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트의 제조

[1276] 참고예 23의 공정 1에 준한 방법에 의해, 7-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 대신에, 공정 1에서 얻어진, N-[(2-플루오로-5-니트로페닐)메틸]-5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(150㎎)을 이용하여, 표제 화합물(105㎎)을 얻었다.

[1277] [공정 3] tert-부틸 [(5-아미노-2-플루오로페닐)메틸][5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트의 제조

[1278] 공정 2에서 얻어진, tert-부틸 [(2-플루오로-5-니트로페닐)메틸][5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트(104㎎)의 에탄올(2mL)-물(0.2mL) 용액에, 염화주석(II) 이수화물(221㎎)을 첨가하고, 65℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(72㎎)을 얻

었다.

[1279] [공정 4] tert-부틸 {[2-플루오로-5-({[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}아미노)페닐]메틸}[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트의 제조

[1280] 실시예 158의 공정 3에 준한 방법에 의해, N-[(3-아미노페닐)메틸]-6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-아민 대신에, 공정 3에서 얻어진, tert-부틸 [(5-아미노-2-플루오로페닐)메틸][5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트(70㎎)를 이용하여, 표제 화합물(82㎎)을 얻었다.

[1281] [공정 5] N-[4-플루오로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아의 제조

[1282] 공정 4에서 얻어진, tert-부틸 {[2-플루오로-5-({[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}아미노)페닐]메틸}[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]카르바메이트(80㎎)의 메탄올(0.3mL) 용액에, 염화수소(4M 1,4-디옥산 용액, 1mL)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(50㎎)을 얻었다.

[1283] 실시예 164 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤즈아미드

[1284] [공정 1] 메틸 3-{1-[(6-클로로피라진-2-일)아미노]에틸}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1285] 실시예 156의 공정 3에 준한 방법에 의해, 메틸 3-(아미노메틸)-4-메틸벤조에이트 대신에, 메틸 3-(1-아미노에틸)-4-메틸벤조에이트(218㎎)를 이용하여, 표제 화합물(75㎎)을 얻었다.

[1286] [공정 2] 메틸 4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤조에이트의 제조

[1287] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{1-[(6-클로로피라진-2-일)아미노]에틸}-4-메틸벤조에이트(75㎎), 페닐보론산(36㎎)을 이용하여, 표제 화합물(80㎎)을 얻었다.

[1288] [공정 3] 4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}안식향산의 제조

[1289] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤조에이트(77㎎)를 이용하여, 표제 화합물(67㎎)을 얻었다.

[1290] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤즈아미드의 제조

[1291] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}안식향산(30㎎)을 이용하여, 표제 화합물(17㎎)을 얻었다.

[1292] 실시예 165 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1293] [공정 1] 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)메톡시]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1294] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-히드록시피리딘-3-카르복실레이트, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, 메틸 3-히드록시-4-메틸벤조에이트(750㎎), (5-브로모피리딘-3-일)메탄올(933㎎)을 이용하여, 표제 화합물(1.16g)을 얻었다. MS(m/z): 336.4$[M+H]^+$

[1295] [공정 2] 메틸 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1296] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)메톡시]-4-메틸벤조에이트(150㎎), 피리딘-3-일보론산(66㎎)을 이용하여, 표제 화합물(103㎎)을 얻었다. MS(m/z): 335.5$[M+H]^+$

[1297] [공정 3] 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-4-메틸안식향산의 제조

[1298] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-4-메틸벤조에이트(103㎎)를 이용하여, 표제 화합물(100㎎)을 얻었다. MS(m/z): 321.6$[M+H]^+$

[1299] [공정 4] 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1300] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-4-메틸안식향산(50㎎)을 이용하여, 표제 화합물(47㎎)을 얻었다.

[1301] 실시예 166 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드

[1302] [공정 1] 메틸 4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤조에이트의 제조

[1303] 참고예 10의 공정 1에 준한 방법에 의해, 3-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 대신에, 실시예 165의 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)메톡시]-4-메틸벤조에이트(250㎎)를 이용하여, 표제 화합물(127㎎)을 얻었다. MS(m/z): 336.4[M+H]$^+$

[1304] [공정 2] 4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}안식향산의 제조

[1305] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻은, 메틸 4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤조에이트(127㎎)를 이용하여, 표제 화합물(101㎎)을 얻었다.

[1306] [공정 3] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드의 제조

[1307] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}안식향산(60㎎)을 이용하여, 표제 화합물(76㎎)을 얻었다.

[1308] 실시예 170 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드

[1309] [공정 1] 메틸 4-클로로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤조에이트의 제조

[1310] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-히드록시피리딘-3-카르복실레이트, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, 참고예 10의 공정 2에서 얻어진, 5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-올(123㎎), 참고예 31에서 얻어진, 메틸 4-클로로-3-(히드록시메틸)벤조에이트(130㎎)를 이용하여, 표제 화합물(50㎎)을 얻었다. MS(m/z): 356.4[M+H]$^+$

[1311] [공정 2] 4-클로로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)안식향산의 제조

[1312] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻은, 메틸 4-클로로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤조에이트(50㎎)를 이용하여, 표제 화합물(43㎎)을 얻었다. MS(m/z): 342.4[M+H]$^+$

[1313] [공정 3] 4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드의 제조

[1314] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻은, 4-클로로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)안식향산(43㎎)을 이용하여, 표제 화합물(39㎎)을 얻었다.

[1315] 실시예 172 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[1-(5-페닐피리딘-3-일)에톡시]벤즈아미드

[1316] [공정 1] 메틸 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1317] 참고예 3의 공정 1에 준한 방법에 의해, 메틸 5-히드록시피리딘-3-카르복실레이트, 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올 대신에, 메틸 3-히드록시-4-메틸벤조에이트(432㎎), 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-올(500㎎)을 이용하여, 표제 화합물(650㎎)을 얻었다. MS(m/z): 350.3[M+H]$^+$

[1318] [공정 2] 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-4-메틸안식향산의 제조

[1319] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에,

공정 1에서 얻어진, 메틸 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-4-메틸벤조에이트(450mg)를 이용하여, 표제 화합물(350mg)을 얻었다. MS(m/z): 336.3[M+H]$^+$

[1320] [공정 3] 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1321] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-4-메틸안식향산(350mg)을 이용하여, 표제 화합물(350mg)을 얻었다. MS(m/z): 433.5[M+H]$^+$

[1322] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[1-(5-페닐피리딘-3-일)에톡시]벤즈아미드의 제조

[1323] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-[1-(5-브로모피리딘-3-일)에톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(50mg), 페닐보론산(17mg)을 이용하여, 표제 화합물(30mg)을 얻었다.

[1324] 실시예 173 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드

[1325] [공정 1] 3-에테닐-N-[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1326] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 참고예 43에서 얻어진, 3-브로모-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(20.0g), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(11.8g)을 이용하여, 표제 화합물(13.0g)을 얻었다. MS(m/z): 260.2[M+H]$^+$

[1327] [공정 2] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드의 제조

[1328] 공정 1에서 얻어진, 3-에테닐-N-[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 3-브로모-5-페닐피리딘(27mg), TEA(0.024mL), 트리스(2-메틸페닐) 포스핀(11mg) 및 $Pd(OAc)_2$(3.9mg) 및 아세토니트릴(0.58mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응 장치로 100℃에서 80분간 반응시켰다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(24mg)을 얻었다.

[1329] 실시예 174 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[2-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]벤즈아미드

[1330] 실시예 173에서 얻어진, N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드(15mg)의 에탄올(5mL) 용액에, 탈기 후, 아르곤 분위기하, 실온에서 교반하면서 10% Pd-C(7.7mg)를 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(7mg)을 얻었다.

[1331] 실시예 175 N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[메틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드

[1332] [공정 1] 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트의 제조

[1333] 실시예 147의 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트(850mg)의 THF(10mL) 용액에, 빙냉하, 60% 수소화나트륨(79mg)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반했다. 이어서, 요오도메탄(720mg)을 첨가하고, 같은 온도에서 밤새 교반했다. 빙냉하, 반응액에 물을 첨가하고, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg)을 얻었다. MS(m/z): 349.4[M+H]$^+$

[1334] [공정 2] 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-4-메틸안식향산의 제조

[1335] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-4-메틸벤조에이트(200mg)를 이용하여, 표제 화합물(170mg)을 얻었다. MS(m/z): 335.4[M+H]$^+$

[1336] [공정 3] 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1337] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 2에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-4-메틸안식향산(170mg)을 이

용하여, 표제 화합물(147mg)을 얻었다. MS(m/z): 432.6[M+H]$^+$

[1338] [공정 4] N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[메틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드의 제조

[1339] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-{[(5-브로모피리딘-3-일)(메틸)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드(30mg), 페닐보론산(9.3mg)을 이용하여, 표제 화합물(24mg)을 얻었다.

[1340] 실시예 177 3-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1341] [공정 1] 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1342] 참고예 29에서 얻어진, 4-플루오로-3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드(500mg), 트리페닐포스핀(593mg)의 DMF(3.8mL) 용액에, 100℃에서, 클로로디플루오로초산나트륨(431mg)의 DMF(0.94mL) 용액을 30분간에 걸쳐 적하하고, 같은 온도에서 30분간 교반했다. 빙냉하, 반응액에 물을 첨가하고, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg)을 얻었다. MS(m/z): 300.1[M+H]$^+$

[1343] [공정 2] 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1344] 공정 1에서 얻은, 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드(100mg), 비스(피나콜라토)디보론(170mg), 초산칼륨(39mg), 트리시클로헥실포스핀(19mg) 및 염화구리(I)(3.3mg)에 THF(2.2mL)를 첨가하여 탈기 후, 아르곤 분위기하, 40℃에서 밤새 교반했다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하여, 표제 화합물(130mg)을 얻었다.

[1345] [공정 3] 3-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1346] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 5'-브로모-2,3'-비피리딘(45mg), 공정 2에서 얻어진, 4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드(65mg)를 이용하여, 표제 화합물(10mg)을 얻었다.

[1347] 실시예 180 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[1348] [공정 1] 에틸 5-(2,2-디플루오로에테닐)-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1349] 실시예 177의 공정 1에 준한 방법에 의해, 4-플루오로-3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드 대신에, 참고예 33에서 얻어진, 에틸 5-포르밀-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(2.65g)를 이용하여, 표제 화합물(2.80g)을 얻었다. MS(m/z): 228.1[M+H]$^+$

[1350] [공정 2] 에틸 5-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1351] 실시예 177의 공정 2에 준한 방법에 의해, 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드 대신에, 공정 1에서 얻은, 에틸 5-(2,2-디플루오로에테닐)-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(200mg)를 이용하여, 표제 화합물(280mg)을 얻었다.

[1352] [공정 3] 에틸 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1353] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 5'-브로모-2,3'-비피리딘(196mg), 공정 2에서 얻어진, 에틸 5-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(280mg)를 이용하여, 표제 화합물(230mg)을 얻었다. MS(m/z): 364.2[M+H]$^+$

[1354] [공정 4] 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복시산의 제조

[1355] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 3에서 얻어진, 에틸 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(230mg)를 이용하여, 표제 화합물(165mg)을 얻었다. MS(m/z): 336.1[M+H]$^+$

[1356] [공정 5] 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1357] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 4에서 얻어진, 5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복시산(120mg)을 이용하여, 표제 화합물(77mg)을 얻었다.

[1358] 실시예 192
3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1359] [공정 1] 메틸 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로벤조에이트의 제조

[1360] 실시예 177의 공정 1에 준한 방법에 의해, 4-플루오로-3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드 대신에, 메틸 4-플루오로-3-포르밀벤조에이트(1.27g)를 이용하여, 표제 화합물(1.30g)을 얻었다.

[1361] [공정 2] 메틸 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로벤조에이트의 제조

[1362] 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로벤조에이트(130mg), 비스(피나콜라토)디보론(305mg), 초산칼륨(118mg), 트리시클로헥실포스핀(34mg) 및 염화구리(I)(22mg)에 THF(4mL)를 첨가하여 탈기 후, 아르곤 분위기하, 40℃에서 8시간 교반했다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류로 제거하여 얻어진 잔사에, 5-브로모피리미딘-2-아민(105mg), 탄산칼륨(166mg), Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(49mg), 1,4-디옥산(2mL) 및 물(0.2mL)을 첨가하여 탈기 후, 아르곤 분위기하, 85℃에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg)을 얻었다. MS(m/z): 292.1[M+H]$^+$

[1363] [공정 3] 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로안식향산의 제조

[1364] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 메틸 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로벤조에이트(200mg)를 이용하여, 표제 화합물(36mg)을 얻었다. MS(m/z): 278.1[M+H]$^+$

[1365] [공정 4] 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드의 제조

[1366] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻어진, 3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로안식향산(36mg)을 이용하여, 표제 화합물(4mg)을 얻었다.

[1367] 실시예 194 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1368] [공정 1] 메틸 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-메틸벤조에이트의 제조

[1369] 실시예 177의 공정 1에 준한 방법에 의해, 4-플루오로-3-포르밀-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드 대신에, 메틸 3-포르밀-4-메틸벤조에이트(13.4g)를 이용하여, 표제 화합물(15.0g)을 얻었다. MS(m/z): 213.1[M+H]$^+$

[1370] [공정 2] 메틸 3-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1371] 실시예 177의 공정 2에 준한 방법에 의해, 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드 대신에, 공정 1에서 얻어진, 메틸 3-(2,2-디플루오로에테닐)-4-메틸벤조에이트(6.0g)를 이용하

여, 표제 화합물(8.6g)을 얻었다.

[1372] [공정 3] 메틸 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-4-메틸벤조에이트의 제조

[1373] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 참고예 38에서 얻어진, 1-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]-4-에틸피페라진(6.3g), 공정 2에서 얻어진, 메틸 3-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-4-메틸벤조에이트(8.5g)를 이용하여, 표제 화합물(7.5g)을 얻었다. MS(m/z): 398.3[M+H]$^+$

[1374] [공정 4] 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-4-메틸안식향산의 제조

[1375] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 3에서 얻어진, 메틸 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-4-메틸벤조에이트(7.5g)를 이용하여, 표제 화합물(4.7g)을 얻었다. MS(m/z): 384.5[M+H]$^+$

[1376] [공정 5] 3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드의 제조

[1377] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 4에서 얻어진, 3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-4-메틸안식향산(4.7g)을 이용하여, 표제 화합물(3.4g)을 얻었다.

[1378] 실시예 199 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[1379] [공정 1] 에틸 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1380] 참고예 14에 준한 방법에 의해, 2-클로로피리미딘-4-아민, 이소퀴놀린-4-일보론산 대신에, 5-브로모피리딘-2-아민(114mg), 실시예 180의 공정 2에서 얻어진, 에틸 5-[(Z)-2-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트를 이용하여, 표제 화합물(40mg)을 얻었다. MS(m/z): 302.1[M+H]$^+$

[1381] [공정 2] 에틸 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1382] 참고예 34에 준한 방법에 의해, 1-메틸피페라진, 5-브로모피리딘-3-카르발데히드 대신에, 공정 1에서 얻어진, 에틸 5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(60mg), 시클로프로판카르발데히드(19mg)를 이용하여, 표제 화합물(12mg)을 얻었다. MS(m/z): 356.5[M+H]$^+$

[1383] [공정 3] 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복시산의 제조

[1384] 참고예 1의 공정 2에 준한 방법에 의해, 메틸 5-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-카르복실레이트 대신에, 공정 2에서 얻어진, 에틸 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복실레이트(12mg)를 이용하여, 표제 화합물(11mg)을 얻었다.

[1385] [공정 4] 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1386] 실시예 1의 공정 4에 준한 방법에 의해, 3-{[2-(시클로프로필아미노)-1,3-티아졸-5-카르보닐]아미노}-4-메틸안식향산 대신에, 공정 3에서 얻은, 5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-6-메틸피리딘-3-카르복시산(11mg)을 이용하여, 표제 화합물(10mg)을 얻었다.

[1387] 이하에 기재하는 표 3~표 29에, 참고예 및 실시예 화합물을 나타낸다.

[1388] 표 중, 참조 참고예란, 당해 화합물이, 그 번호에 해당되는 참고예 번호의 화합물의 제조법에 준한 방법에 의해, 대응하는 원료를 이용하여 제조한 것을 나타내고, 예를 들면, 참조 참고예의 번호가 1인 참고예 화합물은, 참고예 1에 준한 방법에 의해 제조한 것을 의미한다.

[1389] 표 중, 참조 실시예란, 당해 화합물이, 그 번호에 해당되는 실시예 번호의 화합물의 제조법에 준한 방법에 의해, 대응하는 원료를 이용하여 제조한 것을 나타내고, 예를 들면, 참조 실시예의 번호가 1인 실시예 화합물은, 실시예 1에 준한 방법에 의해 제조한 것을 의미한다.

[1390] 표 중, 화학명이란, 당해 참고예 및 실시예의 번호에 대응하는 화합물의 명칭을 나타내고, 데이터란, 이러한 화합물의 기기 분석 데이터를 나타내며, 예를 들면, 질량 분석 데이터(m/z값), ^{1}H NMR 데이터(피크의 δ(ppm)), 원소 분석 데이터(C, H, N의 조성(%)) 등이 해당된다.

[1391] [표 3]

실시예	참조 실시예	화학명
1	1	2-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
2	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드
3	3	2-(시클로프로필메틸)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
4	3	5-(시클로프로필아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
5	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복사미드
6	6	N-(5-{[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드
7	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(프로판-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드
8	1	2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
9	2	5-(4-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
10	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-프로필-1,3-티아졸-5-카르복사미드
11	2	5-(3-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
12	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
13	2	5-(2-클로로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1392]

[1393] [표 4]

실시예	참조 실시예	화학명
14	6	N-(5-{[(2S)-1-히드록시펜탄-2-일]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-페닐피리딘-3-카르복사미드
15	2	5-[(E)-2-시클로프로필에테닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
16	3	5-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
17	17	5-[시클로프로필(메틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
18	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-카르복사미드
19	2	5-(4-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
20	20	5-(3-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
21	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드
22	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-카르복사미드
23	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)피리딘-3-카르복사미드
24	24	5-(시클로프로필메톡시)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
25	1	2-[(3,3-디플루오로시클로부틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드

[1394]

[1395] [표 5]

실시예	참조 실시예	화학명
26	26	2-[(2-시클로프로필에틸)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
27	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(프로판-2-일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드
28	3	5-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
29	2	5-(2-플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
30	2	5-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
31	2	5-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
32	2	5-(3,5-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
33	2	5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
34	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드
35	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-카르복사미드
36	2	5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1396]

[1397] [표 6]

실시예	참조 실시예	화학명
37	2	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
38	26	2-(tert-부틸아미노)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
39	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로프로필)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드
40	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-2-[(1-메틸시클로부틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복사미드
41	26	2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
42	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)피리딘-3-카르복사미드
43	2	5-(4-시클로프로필페닐)-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
44	3	N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-카르복사미드
45	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-카르복사미드
46	3	5-(시클로프로필메톡시)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
47	5	5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)옥시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드

[1398]

[1399] [표 7]

실시예	참조 실시예	화학명
48	3	2-(시클로프로필메틸)-N-(3-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
49	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-메톡시피리딘-3-카르복사미드
50	5	5-에톡시-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
51	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드
52	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(피리미딘-2-일)옥시]피리딘-3-카르복사미드
53	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)-5-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]피리딘-3-카르복사미드
54	5	5-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시]-N-(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드
55	3	N-(2-클로로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)-2-(시클로프로필메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드
56	3	5-(시클로프로필메톡시)-N-(2-플루오로-5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}페닐)피리딘-3-카르복사미드
57	57	3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
58	58	4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드
59	59	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-메틸피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드

[1400]

[1401] [표 8]

실시예	참조 실시예	화학명
60	59	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(5-페닐피리딘-3-일)에티닐]벤즈아미드
61	61	3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
62	62	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드
63	62	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드
64	59	4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에티닐}벤즈아미드
65	59	3-[(6-아미노피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
66	62	3-[([2,3'-비피리딘]-5'-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
67	67	3-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
68	67	3-[(6-시클로프로필피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
69	67	3-{[6-(2-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
70	67	3-{[6-(3-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
71	67	3-{[6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일]에티닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
72	59	3-({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피라진-2-일}에티닐)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1402]

[1403] [표 9]

실시예	참조 실시예	화학명
73	59	5-[(5-시클로프로필피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
74	59	3-[(6-브로모피라진-2-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
75	67	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(6-페닐피라진-2-일)에티닐]벤즈아미드
76	76	3-[(5-브로모피리딘-3-일)에티닐]-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드
77	77	N^1-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-N^3-(5-페닐피리딘-3-일)벤젠-1,3-디카르복사미드
78	78	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}벤즈아미드
79	78	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드
80	78	N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-3-{[2-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-4-메틸벤즈아미드
81	78	3-[([2,3'-비피리딘]-6-일)아미노]-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
82	78	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[2-(메틸아미노)퀴나졸린-5-일]아미노}벤즈아미드
83	83	3-(2-아미노-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일)-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드
84	84	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1S)-1-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]아미노}벤즈아미드

[1404]

[1405] [표 10]

실시예	참조 실시예	화학명
85	85	3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
86	84	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(페닐에티닐)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드
87	87	3-{[(1S)-1-([3,4'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
88	84	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({(1S)-1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에틸}아미노)벤즈아미드
89	89	3-{[(1S)-1-([2,3'-비피리딘]-5'-일)에틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
90	84	3-{[(1S)-1-([3,3'-비피리딘]-5-일)에틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
91	91	3-{[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
92	92	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드
93	92	3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
94	94	3-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
95	95	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
96	96	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(퀴놀린-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1406]

[1407] [표 11]

실시예	참조 실시예	화학명
97	94	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-[({5-[(1-히드록시시클로프로필)에티닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-4-메틸벤즈아미드
98	98	3-[({5-[4-(2-아미노프로판-2-일)페닐]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
99	92	3-({[5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
100	92	3-({[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
101	101	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)메틸]아미노}벤즈아미드
102	92	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
103	92	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(티오펜-3-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
104	95	4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
105	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[5,1-b][1,3]티아졸-7-일)메틸]아미노}벤즈아미드
106	95	3-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
107	98	3-({[5-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1408]

[1409] [표 12]

실시예	참조 실시예	화학명
108	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(티에노[3,2-b]피리딘-6-일)메틸]아미노}벤즈아미드
109	109	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드
110	110	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드
111	98	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(이미다조[1,2-a]피라진-6-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드
112	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}아미노)벤즈아미드
113	113	3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
114	113	3-({[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
115	98	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피라진-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
116	116	3-{[(6-아세트아미도피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
117	113	3-[({6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
118	118	3-{[([2,2'-비피리딘]-5-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
119	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드

[1410]

[1411] [표 13]

실시예	참조 실시예	화학명
120	116	3-[({6-[(시클로프로판카르보닐)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
121	92	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-페닐피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드
122	122	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
123	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸-5-{[(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸]아미노}피리딘-3-카르복사미드
124	116	메틸 {5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}카르바메이트
125	116	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드
126	116	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(피리딘-2-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드
127	91	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}모르폴린-4-카르복사미드
128	92	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[2-(4-메톡시페닐)피리미딘-5-일]메틸}아미노)-4-메틸벤즈아미드
129	129	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(6-{[(피리딘-3-일)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}벤즈아미드
130	116	3-({[6-(시클로부틸아미노)피리딘-3-일]메틸}아미노)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
131	131	3-{[(5-아미노피라진-2-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1412]

[1413] [표 14]

실시예	참조 실시예	화학명
132	113	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-5-일}메틸)아미노]벤즈아미드
133	91	3-{[(6-{[시클로프로필(메틸)카르바모일]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
134	116	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(프로판-2-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드
135	113	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드
136	113	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[(2-{[(3S)-옥솔란-3-일]아미노}피리미딘-5-일)메틸]아미노}벤즈아미드
137	116	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥산-4-카르복사미드
138	138	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-메톡시시클로부탄-1-카르보닐]아미노}피리딘-3-일)메틸]아미노}-4-메틸벤즈아미드
139	138	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]카르바모일}-2-메틸아닐리노)메틸]피리딘-2-일}옥솔란-3-카르복사미드
140	140	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[6-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
141	116	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[({6-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}메틸)아미노]벤즈아미드
142	142	3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1414]

[1415] [표 15]

실시예	참조 실시예	화학명
143	142	3-{[(2-아미노피리미딘-5-일)메틸]아미노}-5-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
144	144	3-{[(3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)메틸]아미노}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
145	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일]메틸}아미노)벤즈아미드
146	101	3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
147	147	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드
148	148	3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
149	95	N-[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드
150	91	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드
151	91	4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)벤즈아미드
152	152	3-{[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드
153	153	N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드
154	153	3-{[(5-시클로프로필피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드

[1416]

[1417] [표 16]

실시예	참조 실시예	화학명
155	155	3-{[([2,3'-비피리딘]-5'-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸벤즈아미드
156	156	N-[(1S,2S)-1,3-디히드록시-1-페닐프로판-2-일]-4-메틸-3-{[(6-페닐피라진-2-일)아미노]메틸}벤즈아미드
157	94	5-({[5-(시클로프로필에티닐)피리딘-3-일]아미노}메틸)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
158	158	N-[3-({[6-(3,4-디메톡시페닐)피라진-2-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아
159	159	N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아
160	159	N-[2-플루오로-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아
161	161	N-[4-플루오로-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]-N'-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]우레아
162	161	N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아
163	161	N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]-N'-[2-메틸-5-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]아미노}메틸)페닐]우레아
164	164	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[(6-페닐피라진-2-일)아미노]에틸}벤즈아미드
165	165	3-[([3,3'-비피리딘]-5-일)메톡시]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
166	166	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드

[1418]

[1419] [표 17]

실시예	참조 실시예	화학명
167	166	4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-{[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]메톡시}벤즈아미드
168	165	3-{[([3,3'-비피리딘]-5-일)옥시]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
169	166	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드
170	170	4-클로로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-3-({[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]옥시}메틸)벤즈아미드
171	166	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{1-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에톡시}벤즈아미드
172	172	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[1-(5-페닐피리딘-3-일)에톡시]벤즈아미드
173	173	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[(E)-2-(5-페닐피리딘-3-일)에테닐]벤즈아미드
174	174	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-[2-(5-페닐피리딘-3-일)에틸]벤즈아미드
175	175	N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸-3-{[메틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}벤즈아미드
176	84	3-{[에틸(5-페닐피리딘-3-일)아미노]메틸}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
177	177	3-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
178	177	4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1420]

[1421] [표 18]

실시예	참조 실시예	화학명
179	177	3-[(Z)-2-플루오로-2-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
180	180	5-[(Z)-2-([2,3'-비피리딘]-5'-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
181	177	3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
182	177	3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
183	177	3-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
184	180	4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
185	180	4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
186	180	4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
187	180	5-{(Z)-2-[5-(시클로프로필메톡시)피리딘-3-일]-2-플루오로에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
188	180	5-{(Z)-2-플루오로-2-[5-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드

[1422]

[1423] [표 19]

실시예	참조 실시예	화학명
189	180	5-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
190	180	5-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
191	180	3-[(Z)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
192	192	3-[(Z)-2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
193	177	3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
194	194	3-[(Z)-2-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
195	180	5-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
196	180	4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(옥세탄-3-일)아미노]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
197	177	3-[(Z)-2-(6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
198	177	3-[(Z)-2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드

[1424]

[1425] [표 20]

실시예	참조 실시예	화학명
199	199	5-[(Z)-2-{6-[(시클로프로필메틸)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-메틸피리딘-3-카르복사미드
200	180	3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-4-메틸벤즈아미드
201	180	3-[(Z)-2-플루오로-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}에테닐]-N-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)-4-메틸벤즈아미드
202	180	3-[(Z)-2-{2-[(시클로프로필메틸)아미노]피리미딘-5-일}-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
203	180	3-{(Z)-2-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-2-플루오로에테닐}-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
204	180	3-[(Z)-2-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)-2-플루오로에테닐]-4-플루오로-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
205	180	4-플루오로-3-{(Z)-2-플루오로-2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에테닐}-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드
206	177	3-[(Z)-2-(5-아미노피라진-2-일)-2-플루오로에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-4-메틸벤즈아미드
207	177	4-플루오로-3-[(Z)-2-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)에테닐]-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]벤즈아미드

[1426]

[1427] [표 21]

실시예	데이터
1	MS(ESI+)m/z 415.5(M+H)$^+$
2	MS(ESI+)m/z 430.3(M+H)$^+$
3	MS(ESI+)m/z 414.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.18(s,1H), 8.45(s,1H), 8.09(d,1H), 7.82-7.80(m,1H), 7.72(dd,1H), 7.36(d,1H), 4.61(d,1H), 3.67-3.55(m,1H), 3.46-3.36(m,1H), 2.92(d,2H), 2.26(s,3H), 1.94-1.78(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.30-1.08(m,5H), 0.63-0.56(m,2H), 0.36-0.30(m,2H)
4	MS(ESI+)m/z 409.3(M+H)$^+$
5	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H)$^+$
6	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H)$^+$
7	MS(ESI+)m/z 412.3(M+H)$^+$
8	MS(ESI+)m/z 429.5(M+H)$^+$
9	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
10	MS(ESI+)m/z 402.4(M+H)$^+$
11	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
12	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H)$^+$
13	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
14	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H)$^+$
15	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H)$^+$
16	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H)$^+$
17	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:10.09(s,1H), 8.52(d,1H), 8.49(d,1H), 8.08(d,1H), 7.85(d,1H), 7.74-7.70(m,2H), 7.36(d,1H), 4.58(d,1H), 3.64-3.60(m,1H), 3.43-3.39(m,1H), 3.02(s,1H), 2.28(s,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.26-1.17(m,4H), 0.93-0.88(m,2H), 0.63-0.59(m,2H)
18	MS(ESI+)m/z 460.4(M+H)$^+$
19	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$
20	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.31(s,1H), 9.15(d,1H), 9.13(d,1H), 8.66(dd,1H), 8.09(d,1H), 7.88(d,1H), 7.80-7.70(m,3H), 7.65-7.57(m,1H), 7.38(d,1H), 7.36-7.28(m,1H), 4.59(d,1H), 3.69-3.57(m,1H), 3.46-3.37(m,1H), 2.31(s,3H), 1.94-1.80(m,2H), 1.69-1.57(m,2H), 1.31-1.15(m,4H)
21	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H)$^+$

[1428]

[1429] [표 22]

실시예	데이터
22	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H)$^+$
23	MS(ESI+)m/z 408.3(M+H)$^+$
24	MS(ESI+)m/z 424.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.16(s,1H), 8.74(d,1H), 8.48(d,1H), 8.07(d,1H), 7.86-7.85(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.57(d,1H), 4.00(d,2H), 3.64-3.60(m,1H), 3.44-3.38(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.28-1.18(m,5H), 0.63-0.59(m,2H), 0.39-0.35(m,2H)
25	MS(ESI+)m/z 465.3(M+H)$^+$
26	MS(ESI+)m/z 443.6(M+H)$^+$
27	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H)$^+$
28	MS(ESI+)m/z 488.5(M+H)$^+$
29	MS(ESI+)m/z 448.5(M+H)$^+$
30	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
31	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
32	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
33	MS(ESI+)m/z 478.4(M+H)$^+$
34	MS(ESI+)m/z 514.6(M+H)$^+$
35	MS(ESI+)m/z 514.5(M+H)$^+$
36	MS(ESI+)m/z 516.6(M+H)$^+$
37	MS(ESI+)m/z 466.4(M+H)$^+$
38	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H)$^+$
39	MS(ESI+)m/z 429.8(M+H)$^+$
40	MS(ESI+)m/z 443.8(M+H)$^+$
41	MS(ESI+)m/z 445.7(M+H)$^+$
42	MS(ESI+)m/z 484.6(M+H)$^+$
43	MS(ESI+)m/z 470.7(M+H)$^+$
44	MS(ESI+)m/z 444.6(M+H)$^+$
45	MS(ESI+)m/z 399.6(M+H)$^+$
46	MS(ESI+)m/z 442.6(M+H)$^+$
47	MS(ESI+)m/z 460.8(M+H)$^+$
48	MS(ESI+)m/z 432.5(M+H)$^+$
49	MS(ESI+)m/z 384.3(M+H)$^+$

[1430]

[1431] [표 23]

실시예	데이터
50	MS(ESI+)m/z 398.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.19(s,1H), 8.75(d,1H), 8.48(d,1H), 8.09(d,1H), 7.86-7.84(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.59(d,1H), 4.2(q,2H), 3.64-3.61(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.38(t,3H), 1.28-1.21(m,4H)
51	MS(ESI+)m/z 447.3(M+H)$^+$
52	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$
53	MS(ESI+)m/z 438.4(M+H)$^+$
54	MS(ESI+)m/z 474.4(M+H)$^+$
55	MS(ESI+)m/z 434.2(M+H)$^+$
56	MS(ESI+)m/z 428.3(M+H)$^+$
57	MS(ESI+)m/z 433.1(M+H)$^+$
58	MS(ESI+)m/z 431.3(M+H)$^+$
59	MS(ESI+)m/z 349.5(M+H)$^+$
60	MS(ESI+)m/z 411.6(M+H)$^+$
61	MS(ESI+)m/z 413.4(M+H)$^+$
62	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H)$^+$
63	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H)$^+$
64	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
65	MS(ESI+)m/z 350.6(M+H)$^+$
66	MS(ESI+)m/z 412.5(M+H)$^+$
67	MS(ESI+)m/z 375.7(M+H)$^+$
68	MS(ESI+)m/z 376.5(M+H)$^+$
69	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
70	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
71	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
72	MS(ESI+)m/z 405.5(M+H)$^+$
73	MS(ESI+)m/z 376.6(M+H)$^+$
74	MS(ESI+)m/z 414.4(M+H)$^+$
75	MS(ESI+)m/z 412.6(M+H)$^+$
76	MS(ESI+)m/z 465.4(M+H)$^+$
77	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
78	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H)$^+$
79	MS(ESI+)m/z 454.6(M+H)$^+$

[1432]

[1433] [표 24]

실시예	데이터
80	MS(ESI+)m/z 506.6(M+H)$^+$
81	MS(ESI+)m/z 421.7(M+H)$^+$
82	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H)$^+$
83	MS(ESI+)m/z 434.6(M+H)$^+$
84	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
85	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.93(d,1H), 8.78(d,1H), 8.68(d,1H), 8.62(d,1H), 8.24(dd,1H), 8.14-8.11(m,1H), 7.68(d,1H), 7.54-7.50(m,1H), 7.03-6.99(m,2H), 6.95(s,1H), 5.33(d,1H), 4.85-4.81(m,1H), 4.47(d,1H), 3.53-3.48(m,1H), 3.39-3.33(m,1H), 2.25(s,3H), 1.86-1.76(m,2H), 1.61(d,3H), 1.78-1.74(m,2H), 1.24-1.16(m,4H)
86	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H)$^+$
87	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$
88	MS(ESI+)m/z 432.4(M+H)$^+$
89	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$
90	MS(ESI+)m/z 451.3(M+H)$^+$
91	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H)$^+$
92	MS(ESI+)m/z 416.7(M+H)$^+$
93	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H)$^+$
94	MS(ESI+)m/z 404.4(M+H)$^+$
95	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:9.37(d,1H), 8.94(d,2H), 8.73(d,1H), 8.68(dd,1H), 7.75(d,1H), 7.51(dd,1H), 7.06-7.01(m,2H), 6.95(s,1H), 5.91(dd,1H), 4.55(d,2H), 4.49(d,1H), 3.52-3.48(m,1H), 3.39-3.36(m,1H), 2.21(s,3H), 1.86-1.74(m,2H), 1.62-1.56(m,2H), 1.17-1.16(m,4H)
96	MS(ESI+)m/z 390.4(M+H)$^+$
97	MS(ESI+)m/z 420.7(M+H)$^+$
98	MS(ESI+)m/z 473.5(M+H)$^+$
99	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H)$^+$
100	MS(ESI+)m/z 452.7(M+H)$^+$
101	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H)$^+$
102	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
103	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
104	MS(ESI+)m/z 438.6(M+H)$^+$

[1434]

[1435] [표 25]

실시예	데이터
105	MS(ESI+)m/z 385.5(M+H)$^+$
106	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H)$^+$
107	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H)$^+$
108	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H)$^+$
109	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:13.56(brs,1H), 8.58(s,1H), 8.15(s,1H), 8.09(s,1H), 7.78(d,1H), 7.05-7.01(m,2H), 7.00(s,1H), 5.74(t,1H), 4.59-4.46(m,3H), 3.59-3.35(m,2H), 2.19(s,3H), 1.93-1.72(m,2H), 1.67-1.50(m,2H), 1.27-1.09(m,4H)
110	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.59(dd,1H), 8.12(dd,1H), 7.81(d,1H), 7.67(s,1H), 7.23(dd,1H), 7.14(d,1H), 7.09-7.01(m,2H), 5.50(t,1H), 4.78(d,2H), 4.55(d,1H), 3.62-3.48(m,1H), 3.47-3.31(m,1H), 2.15(s,3H), 1.93-1.75(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.29-1.12(m,4H)
111	MS(ESI+)m/z 457.7(M+H)$^+$
112	MS(ESI+)m/z 406.6(M+H)$^+$
113	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.23(s,2H), 7.82(d,1H), 7.07-7.00(m,3H), 6.49(s,2H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.63-3.51(m,1H), 3.45-3.35(m,1H), 2.14(s,3H), 1.93-1.78(m,2H), 1.69-1.55(m,2H), 1.28-1.14(m,4H)
114	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H)$^+$
115	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H)$^+$
116	MS(ESI+)m/z 397.8(M+H)$^+$
117	MS(ESI+)m/z 409.6(M+H)$^+$
118	MS(ESI+)m/z 417.7(M+H)$^+$
119	MS(ESI+)m/z 380.5(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:9.06(dd,1H), 8.56(dd,1H), 8.20(s,1H), 7.78(d,1H), 7.16(s,1H), 7.06-7.01(m,3H), 5.37(t,1H), 4.61-4.54(m,3H), 3.61-3.52(m,2H), 2.14(s,3H), 1.92-1.78(m,2H), 1.67-1.57(m,2H), 1.27-1.16(m,4H)
120	MS(ESI+)m/z 423.7(M+H)$^+$
121	MS(ESI+)m/z 417.5(M+H)$^+$
122	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H)$^+$
123	MS(ESI+)m/z 380.2(M+H)$^+$
124	MS(ESI+)m/z 413.3(M+H)$^+$
125	MS(ESI+)m/z 439.4(M+H)$^+$

[1436]

[1437] [표 26]

실시예	데이터
126	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
127	MS(ESI+)m/z 468.5(M+H)$^+$
128	MS(ESI+)m/z 447.5(M+H)$^+$
129	MS(ESI+)m/z 475.4(M+H)$^+$
130	MS(ESI+)m/z 409.4(M+H)$^+$
131	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H)$^+$
132	MS(ESI+)m/z 440.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.28(s,2H), 7.81(d,1H), 7.06-7.00(m,4H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.93-3.81(m,3H), 3.62-3.52(m,1H), 2.13(s,3H), 1.92-1.75(m,4H), 1.68-1.54(m,2H), 1.54-1.41(m,2H), 1.29-1.14(m,4H)
133	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H)$^+$
134	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H)$^+$
135	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
136	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
137	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$
138	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$
139	MS(ESI+)m/z 453.4(M+H)$^+$
140	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.83(d,1H), 8.59(s,1H), 8.10-8.06(m,2H), 7.98(d,1H), 7.80(d,1H), 7.07-7.03(m,2H), 6.96(s,1H), 5.86(t,1H), 4.53(m,3H), 3.58-3.30(m,2H), 2.21(s,3H), 1.91-1.72(m,2H), 1.68-1.52(m,2H),1.27-1.09(m,4H)
141	MS(ESI+)m/z 411.3(M+H)$^+$
142	MS(ESI+)m/z 376.1(M+H)$^+$
143	MS(ESI+)m/z 374.4(M+H)$^+$
144	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:7.78(d,1H), 7.58(d,1H),7.05-6.97(m,3H),6.94(d,1H),6.54(s,1H),5.42(t,1H),4.54(d,1H),4.19(d,2H),4.07(d,2H),3.61-3.30(m,4H),2.14(s,3H),1.94-1.74(m,2H),1.70-1.52(m,2H),1.32-1.10(m,4H)
145	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H)$^+$
146	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H)$^+$

[1438]

[1439] [표 27]

실시예	데이터
147	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.90(d,2H), 8.75(d,1H), 8.13(d,1H), 7.97(d,1H), 7.88(dd,1H), 7.85(d,1H), 7.71(dd,1H), 7.47(dd,1H), 7.29(d,1H), 6.57(dd,1H), 4.54(d,1H), 4.35(d,2H), 3.60-3.55(m,1H), 3.42-3.36(m,1H), 2.41(s,3H), 1.87-1.79(m,2H), 1.63-1.59(m,2H), 1.25-1.44(m,4H)
148	MS(ESI+)m/z 417.8(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,CD3OD) δ:8.63-8.62(m,1H), 8.33(s,1H), 8.02(dd,1H), 7.93-7.83(m,3H), 7.70-7.67(m,1H), 7.58-7.57(m-1H), 7.41-7.38(m,1H), 7.31(dd,1H), 4.45(d,1H), 3.78-3.71(m,1H), 3.51-3.44(m,1H), 2.47(d,1H), 2.04-1.97(m,2H), 1.76-1.70(m,2H), 1.37-1.29(m,4H)
149	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H)$^+$
150	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H)$^+$
151	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
152	MS(ESI+)m/z 470.6(M+H)$^+$
153	MS(ESI+)m/z 468.7(M+H)$^+$
154	MS(ESI+)m/z 432.7(M+H)$^+$
155	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H)$^+$
156	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H)$^+$
157	MS(ESI+)m/z 405.7(M+H)$^+$
158	MS(ESI+)m/z 478.5(M+H)$^+$
159	MS(ESI+)m/z 419.7(M+H)$^+$
160	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H)$^+$
161	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H)$^+$
162	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
163	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
164	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H)$^+$
165	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H)$^+$
166	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H)$^+$
167	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H)$^+$
168	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H)$^+$
169	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H)$^+$
170	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H)$^+$
171	MS(ESI+)m/z 433.6(M+H)$^+$
172	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H)$^+$

[1440]

[1441] [표 28]

실시예	데이터
173	MS(ESI+)m/z 413.6(M+H)$^+$
174	MS(ESI+)m/z 415.6(M+H)$^+$
175	MS(ESI+)m/z 430.7(M+H)$^+$
176	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H)$^+$
177	MS(ESI+)m/z 436.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ:9.35(d,1H), 9.08(d,1H), 8.78-8.76(m,2H), 8.38(dd,1H), 8.25-8.22(m,2H), 7.97-7.92(m,1H), 7.90-7.85(m,1H), 7.48(ddd,1H), 7.41(dd,1H), 7.11(d,1H), 4.64(d,1H), 3.61-3.59(m,1H), 3.40-3.36(m,1H), 1.92-1.84(m,2H), 1.67-1.65(m,2H), 1.26-1.15(m,4H)
178	MS(ESI+)m/z 437.2(M+H)$^+$
179	MS(ESI+)m/z 395.3(M+H)$^+$
180	MS(ESI+)m/z 433.3(M+H)$^+$
181	MS(ESI+)m/z 467.5(M+H)$^+$
182	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H)$^+$
183	MS(ESI+)m/z 424.4(M+H)$^+$
184	MS(ESI+)m/z 444.3(M+H)$^+$
185	MS(ESI+)m/z 458.3(M+H)$^+$
186	MS(ESI+)m/z 471.4(M+H)$^+$
187	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
188	MS(ESI+)m/z 441.3(M+H)$^+$
189	MS(ESI+)m/z 371.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.76(d,1H), 8.36-8.29(m,3H), 7.78(dd,1H), 6.53-6.43(m,4H), 4.66(d,1H), 3.64-3.62(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.59(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.27-1.21(m,4H)
190	MS(ESI+)m/z 372.2(M+H)$^+$
191	MS(ESI+)m/z 374.2(M+H)$^+$
192	MS(ESI+)m/z 375.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.64(s,2H), 8.27(dd,1H), 8.21(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.33(dd,1H),7.23(s,2H), 6.57(d,1H), 4.67(brs,1H), 3.62-3.60(m,1H), 3.48-3.40(m,1H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.14(m,4H)
193	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$

[1442]

[1443] [표 29]

실시예	데이터
194	MS(ESI+)m/z 481.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.93(d,1H), 8.54(d,1H), 8.16(d,1H), 8.08(d,1H), 8.03(dd,1H), 7.73(dd,1H), 7.34(d,1H), 6.96(d,1H), 4.60(d,1H), 3.63-3.61(m,1H), 3.57(s,2H), 3.44-3.40(m,1H), 2.49-2.33(m,8H), 2.43(s,3H), 2.30(q,2H), 1.91-1.84(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.19(m,4H), 0.97(t,3H)
195	MS(ESI+)m/z 427.5(M+H)$^+$
196	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
197	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H)$^+$
198	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H)$^+$
199	MS(ESI+)m/z 425.5(M+H)$^+$
200	MS(ESI+)m/z 501.3(M+H)$^+$
201	MS(ESI+)m/z 469.4(M+H)$^+$
202	MS(ESI+)m/z 429.6(M+H)$^+$
203	MS(ESI+)m/z 415.3(M+H)$^+$
204	MS(ESI+)m/z 389.2(M+H)$^+$
205	MS(ESI+) m/z 389.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.69(s,2H), 8.28(dd,1H), 8.18(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.69(dd,1H), 7.33(dd,1H), 6.57(d,1H), 4.62(d,1H), 3.65-3.59(m,1H), 3.45-3.38(m,1H), 2.86(d,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.27-1.18(m,4H)
206	MS(ESI+) m/z 371.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.16(d,2H), 8.03(d,1H), 7.93(s,1H), 7.64(dd,1H), 7.28(d,1H), 6.94(s,2H), 6.73(d,1H), 4.56(d,1H), 3.61-3.54(m,1H), 3.42-3.33(m,1H), 2.34(s,3H), 1.87-1.78(m,2H), 1.62-1.57(m,2H), 1.25-1.13(m,4H)
207	MS(ESI+) m/z 377.0 (M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.87(s,1H), 8.64(d,1H), 8.30(dd,1H), 8.19-8.17(m,2H), 7.90-7.86(m,1H), 7.36(dd,1H), 7.03(d,1H), 4.57(d,1H), 3.60-3.55(m,1H), 3.40-3.32(m,1H), 1.89-1.79(m,2H), 1.63-1.56(m,2H), 1.25-1.14(m,4H)

[1444]

[1445] 이하에, 본 발명에 이용되는 화합물의 생물 시험예를 나타낸다.

[1446] <시험예 1 PDGFR-β 티로신 키나아제 저해 작용>

[1447] 1. 피검 물질의 조제

[1448] 피검 물질은 디메틸술폭시드(DMSO)에서 10mM로 조제하고, 0.001～1000μM의 농도가 되도록 DMSO로 희석했다. 이들 DMSO 용액을 어세이 버퍼 1(50mM HEPES(pH 7.0), 0.02% NaN_3, 0.01% 소혈청 알부민(Bovine Serum Albumin), 0.1mM 오르토바나데이트(oxrthovanadate), 1mM 디티오트레이톨(Dithiothreitol), 5mM $MgCl_2$, 1mM $MnCl_2$)로 8배 희석하고, 추가로 어세이 버퍼 2(50mM HEPES(pH 7.0), 0.02% NaN_3, 0.01% 소혈청 알부민, 0.1mM 오르토바나데이트, 1mM 디티오트레이톨, 5mM $MgCl_2$, 1mM $MnCl_2$, 40nM 보충 효소 완충제(Supplemented Enzymatic Buffer)(cisbio))로 5배 희석했다.

[1449] 2. PDGFR-β 티로신 키나아제 저해 작용의 측정

[1450] 측정에는 cisbio사의 HTRF KinEASE-TK kit를 이용했다. 피검 물질 용액을 384 웰 플레이트(well plate)에 4μL씩 첨가하고, 다음으로 PDGFR-β 효소 용액(종농도(終濃度) 1ng/μL, 카르나바이오사이엔스)을 2μL, TK substrate-3-biotin(cisbio)에 0.6μM ATP를 첨가한 기질 용액을 4μL 첨가하여, 피검 물질의 종농도를 0.01～10000nM로 하여, 30℃에서 30분간 반응시켰다.

[1451] 그 후, 각 웰에 검출액(cisbio)을 10μL씩 첨가하고, 30℃에서 1시간 반응시켰다. 형광 강도를 마이크로플레이트 리더(Spectra Max M5, Molecular device)로 측정했다.

[1452] 3. 측정 결과의 해석

[1453] 각 조건의 형광 강도의 비를 이용하여, 양성 대조(1% DMSO 용액) 및 음성 대조(효소(-))의 값을 각각 0% 및 100%로 했을 때의 저해율을 산출했다. 그 후, SAS 시스템(SAS Institute Inc.)을 이용하여, 대수 농도와 저해율에 대해서 2파라미터 로지스틱 모델에 의한 비선형 회귀 분석을 행하여, PDGFR-β 티로신 키나아제 활성을 50% 저해하는 피검 물질의 농도(IC_{50} 값)를 추정했다.

[1454] 그 결과를 이하의 표 30~표 33에 나타낸다.

[1455] [표 30]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)	피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)
1	**5.9**	31	**73**
2	**22**	32	**47**
3	**82**	33	**19**
4	**4.9**	34	**19**
5	**6.1**	35	**160**
6	**12**	36	**130**
7	**170**	37	**33**
8	**6.0**	38	**79**
9	**26**	39	**100**
10	**220**	40	**43**
11	**17**	41	**130**
12	**170**	42	**230**
13	**140**	43	**23**
14	**40**	44	**190**
15	**11**	45	**15**
16	**22**	46	**77**
17	**42**	47	**390**
18	**39**	48	**120**
19	**13**	49	**120**
20	**13**	50	**61**
21	**73**	51	**61**
22	**14**	52	**77**
23	**26**	53	**12**
24	**64**	54	**40**
25	**39**	55	**83**
26	**4.6**	56	**120**
27	**8.3**	57	**51**
28	**170**	58	**12**
29	**35**	59	**210**
30	**44**	60	**46**

[1456]

[1457] [표 31]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)	피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)
61	**41**	91	**150**
62	**6.5**	92	**46**
63	**15**	93	**360**
64	**260**	94	**49**
65	**94**	95	**120**
66	**5.4**	96	**200**
67	**43**	97	**100**
68	**80**	98	**140**
69	**25**	99	**13**
70	**20**	100	**32**
71	**42**	101	**170**
72	**10**	102	**23**
73	**220**	103	**50**
74	**180**	104	**260**
75	**15**	105	**230**
76	**49**	106	**67**
77	**38**	107	**190**
78	**51**	108	**51**
79	**120**	109	**46**
80	**120**	110	**350**
81	**190**	111	**150**
82	**27**	112	**39**
83	**5.0**	113	**83**
84	**19**	114	**270**
85	**180**	115	**260**
86	**230**	116	**66**
87	**250**	117	**79**
88	**230**	118	**390**
89	**78**	119	**330**
90	**310**	120	**20**

[1458]

[1459] [표 32]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)	피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)
121	**160**	151	**170**
122	**150**	152	**50**
123	**210**	153	**88**
124	**22**	154	**340**
125	**130**	155	**36**
126	**45**	156	**25**
127	**63**	157	**180**
128	**180**	158	**26**
129	**17**	159	**26**
130	**80**	160	**46**
131	**490**	161	**16**
132	**72**	162	**2.6**
133	**170**	163	**260**
134	**170**	164	**110**
135	**120**	165	**390**
136	**32**	166	**49**
137	**41**	167	**210**
138	**16**	168	**350**
139	**30**	169	**52**
140	**330**	170	**200**
141	**69**	171	**260**
142	**210**	172	**190**
143	**97**	173	**54**
144	**65**	174	**27**
145	**100**	175	**24**
146	**210**	176	**50**
147	**24**	177	**15**
148	**16**	178	**26**
149	**220**	179	**5.9**
150	**360**	180	**16**

[1460]

[1461] [표 33]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)	피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGF-β IC_{50} (nM)
181	**100**	195	**19**
182	**33**	196	**26**
183	**30**	197	**120**
184	**51**	198	**7.2**
185	**5.1**	199	**52**
186	**150**	200	**16**
187	**14**	201	**38**
188	**68**	202	**77**
189	**200**	203	**61**
190	**110**	204	**21**
191	**35**	205	**130**
192	**29**	206	**31**
193	**1.0**	207	**100**
194	**35**		

[1462]

[1463] <시험예 2 TEL-PDGFRβ 및 TEL-KIT 융합 유전자 도입 세포에 대한 증식 억제 작용>

[1464] 1. TEL-PDGFRβ, TEL-KIT 융합 유전자 도입 세포의 제작

[1465] 인간 TEL-PDGFRβ 융합 유전자(예를 들면 CELL, 1994, 77, 307-316을 참조) 또는 인간 TEL-KIT 융합 유전자를 레트로바이러스 발현 벡터 pMYs-IRES-GFP의 멀티클로닝 사이트에 삽입하여, 유전자 도입용 벡터를 제작했다. 인간 TEL-KIT 융합 유전자는 KIT 유전자의 효소 활성에 중요한 아미노 서열(Accession No. NP_000213.1, 521-928번째의 아미노산)을 동정(同定)하여, TEL 유전자의 아미노산 서열과 적절히 결합시킴으로써 리간드 인자가 없어도 활성화를 나타내는 서열을 작성했다. 그 후, 대수 증식기의 인간 태아 신장세포주 유래 패키징 세포 PLAT-E로 트랜스펙션 시약(FuGENE6, Promega사)을 이용하여 유전자 도입용 벡터를 도입했다. 유전자 도입 후의 PLAT-E의 배양 상청에는 유전자 도입용 바이러스 입자가 포함되어 있기 때문에, 회수하여 유전자 도입용 배지로 했다. 레트로넥틴(RetroNectin)으로 코팅한 플레이트에 유전자 도입용 배지를 가하여 인큐베이션하고, 바이러스 입자를 플레이트에 부착시켰다. 그 후, 대수 증식기에 있는 마우스 pro-B 세포주 Ba/F3를 플레이트에 파종해 바이러스에 감염시켜, PDGFRβ 또는 KIT 의존적으로 증식하는 세포를 제작했다.

[1466] 2. 피검 물질의 조제

[1467] 피검 물질은 디메틸술폭시드(DMSO)에서 10mM로 조제하고, 0.0001~3mM의 농도가 되도록 DMSO로 각각 희석했다. 또한 증류수로 100배 희석했다.

[1468] 3. TEL-PDGFRβ, TEL-KIT 발현 세포증식 억제 작용의 측정

[1469] TEL-PDGFRβ 및 TEL-KIT 발현 세포를 96 웰 플레이트에 파종한 다음날에, 조제한 피검 물질 용액을 종농도가 0.1~10000nM이 되도록 첨가했다. 72시간 후에 생세포의 미토콘드리아 탈수소 효소에 의한 테트라졸륨염 화합물의 환원으로 발생하는 포르마잔량을 지표로 하여, 생세포 수를 측정했다.

[1470] 4. 측정 결과의 해석

[1471] 각 조건의 포르마잔량을 근거로, 음성 대조(0.1% DMSO 용액) 및 블랭크(배지만)의 포르마잔량을 각각 0% 및 100%로 했을 때의 세포증식 억제율을 산출했다. 그 후, SAS 시스템(SAS Institute Inc.)을 이용하여, 대수 용량과 세포증식 억제율에 대해서 2파라미터 로지스틱 모델에 의한 비선형 회귀 분석을 행하여, IC_{50} 값을 추정했다.

[1472] 그 결과를 이하의 표 34~표 38에 나타낸다.

[1473] [표 34]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGFR β/BaF3 증식 저해 (IC_{50})	KIT/BaF3 증식 저해 (IC_{50})
1	**17**	**480**
2	**3.6**	**200**
3	**1.4**	**620**
4	**26**	**1500**
5	**5.8**	**170**
6	**14**	**170**
7	**43**	**1900**
8	**9.7**	**650**
9	**22**	**530**
10	**25**	**660**
11	**13**	**310**
12	**35**	**800**
13	**17**	**790**
14	**11**	**330**
15	**3.9**	**330**
16	**130**	**1300**
17	**10**	**800**
18	**20**	**530**
19	**30**	**1000**
20	**24**	**900**
21	**60**	**2000**
22	**59**	**900**
23	**4.9**	**620**
24	**11**	**1200**
25	**50**	**>10000**
26	**9.3**	**460**
27	**8.7**	**1000**
28	**50**	**5800**
29	**7.5**	**290**

[1474]

[1475] [표 35]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGFR β/BaF3 증식 저해 (IC_{50})	KIT/BaF3 증식 저해 (IC_{50})
30	**22**	**1300**
31	**8.0**	**1000**
32	**17**	**920**
33	**80**	**880**
34	**8.0**	**540**
35	**17**	**2200**
36	**25**	**3500**
37	**5.1**	**470**
38	**7.3**	**1200**
39	**13**	**1000**
40	**4.6**	**1200**
41	**35**	**2100**
42	**41**	**7900**
43	**17**	**640**
44	**21**	**940**
45	**0.8**	**92**
46	**17**	**410**
47	**75**	**7000**
48	**16**	**650**
57	**440**	**6900**
58	**110**	**1800**
59	**27**	**500**
60	**5.9**	**410**
61	**18**	**840**
62	**1.7**	**87**
63	**0.8**	**240**
64	**5.9**	**230**
65	**14**	**270**

[1476]

[1477] [표 36]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGFR β/BaF3 증식 저해 (IC_{50})	KIT/BaF3 증식 저해 (IC_{50})
66	**2.5**	**100**
67	**5.2**	**300**
68	**16**	**2000**
69	**5.8**	**330**
70	**1.8**	**300**
71	**6.0**	**570**
75	**4.5**	**300**
77	**79**	**600**
78	**27**	**570**
79	**46**	**2000**
80	**80**	**>10000**
81	**140**	**3300**
84	**50**	**500**
85	**19**	**4600**
86	**42**	**1700**
87	**27**	**9900**
88	**43**	**6000**
89	**20**	**610**
90	**35**	**8300**
91	**26**	**2700**
92	**20**	**1400**
93	**45**	**6200**
94	**10**	**260**
95	**5.7**	**1000**
96	**12**	**310**
97	**20**	**1900**
98	**40**	**>10000**
99	**0.5**	**480**

[1478]

[1479] [표 37]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGFR β/BaF3 증식 저해 (IC_{50})	KIT/BaF3 증식 저해 (IC_{50})
100	**17**	**8900**
101	**56**	**9000**
102	**2.0**	**620**
103	**4.1**	**2500**
104	**3.4**	**3400**
105	**4.7**	**920**
106	**2.1**	**1300**
107	**19**	**1200**
108	**2.3**	**300**
112	**1.3**	**250**
113	**0.2**	**700**
114	**2.7**	**960**
115	**1.4**	**1700**
146	**22**	**730**
147	**5.6**	**100**
148	**2.4**	**170**
149	**58**	**670**
152	**100**	**>10000**
153	**27**	**7000**
154	**230**	**>10000**
155	**69**	**10000**
156	**22**	**>10000**
158	**41**	**3000**
159	**1.7**	**380**
160	**5.9**	**1200**
161	**4.8**	**>10000**
162	**1.1**	**270**
163	**200**	**2600**
164	**180**	**1400**

[1480]

[1481] [표 38]

피검 화합물 (실시예 화합물)	PDGFR β/BaF3 증식 저해 (IC_{50})	KIT/BaF3 증식 저해 (IC_{50})
165	**9.0**	**2900**
166	**2.5**	**1200**
168	**18**	**4100**
169	**4.0**	**400**
171	**12**	**2400**
173	**4.6**	**700**
174	**50**	**870**

[1482]

[1483] <시험예 3 폐동맥 평활근 세포에 대한 증식 억제 작용>

[1484] 1. 피검 물질의 조제

[1485] 피검 물질은 디메틸술폭시드(DMSO)에서 10mM로 조제하고, 0.003～3mM의 농도가 되도록 DMSO로 각각 희석했다. 또한 증류수로 50배 희석했다.

[1486] 2. 폐동맥 평활근 세포에 대한 증식 억제 작용의 측정

[1487] 정상인 유래 폐동맥 평활근 세포를 평활근 세포증식 배지를 이용하여 96 웰 플레이트에 파종한 다음날에, 증식 배지를 0.1% FBS 배지로 치환하고, 추가로 1일 배양했다. 피검 물질 용액을 BrdU 및 human PDGF-BB(종농도 10ng/mL, SIGMA-Aldrich)를 포함하는 배지에서 10배 희석하고, 세포에 등량 첨가함으로써, 종농도를 3～10000nM로 했다. 또, human PDGF-BB 음성 대조에는 BrdU 및 0.1% DMSO 용액을 첨가했다. 1일 배양한 후, 항BrdU 항체를 이용하여 증식 세포에 도입된 BrdU량을 측정했다.

[1488] 3. 측정 결과의 해석

[1489] 각 조건의 BrdU량을 근거로, 양성 대조(human PDGF-BB(+)) 및 음성 대조(human PDGF-BB(-))의 BrdU량을 각각 0% 및 100%로 했을 때의 세포증식 억제율을 산출했다. 그 후, SAS 시스템(SAS Institute Inc.)을 이용하여, 대수 용량과 세포증식 억제율에 대해서 2파라미터 로지스틱 모델에 의한 비선형 회귀 분석을 행하여, IC_{50} 값을 추정했다.

[1490] 그 결과를 이하의 표 39～표 46에 나타낸다.

[1491] [표 39]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극_IC_{50})
1	**110**
2	**23**
3	**30**
4	**220**
5	**48**
6	**23**
7	**150**
8	**110**
9	**46**
10	**140**
11	**49**
12	**65**
13	**100**
14	**48**
15	**18**
16	**81**
17	**130**
18	**47**
19	**81**
20	**77**
21	**140**
22	**100**
23	**64**
24	**110**
25	**230**
26	**25**
27	**70**
28	**280**

[1492]

[1493] [표 40]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극_IC_{50})
29	**130**
30	**52**
31	**100**
32	**190**
33	**67**
34	**130**
35	**320**
36	**92**
37	**46**
38	**210**
39	**150**
40	**75**
41	**210**
42	**95**
43	**72**
44	**140**
45	**56**
46	**370**
47	**350**
48	**310**
49	**250**
50	**270**
51	**180**
52	**420**
53	**71**
54	**340**
55	**69**
56	**240**

[1494]

[1495] [표 41]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극 _ IC_{50})
57	**420**
58	**57**
59	**93**
60	**26**
61	**18**
62	**34**
63	**10**
64	**92**
65	**60**
66	**30**
67	**120**
68	**72**
69	**61**
70	**50**
71	**43**
72	**70**
73	**80**
74	**18**
75	**13**
76	**27**
78	**150**
79	**170**
80	**280**
81	**110**
82	**72**
83	**48**
84	**160**
85	**130**
86	**280**

[1496]

[1497] [표 42]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극 _IC_{50})
87	**350**
88	**210**
89	**190**
90	**360**
91	**150**
92	**66**
93	**260**
94	**90**
95	**96**
96	**72**
97	**160**
98	**160**
99	**27**
100	**71**
101	**71**
102	**30**
103	**40**
104	**38**
105	**28**
106	**140**
107	**110**
108	**85**
109	**170**
110	**240**
111	**380**
112	**26**
113	**51**
114	**190**

[1498]

[1499] [표 43]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극_IC_{50})
115	**290**
116	**120**
117	**230**
118	**140**
119	**93**
120	**34**
121	**300**
122	**300**
123	**290**
124	**25**
125	**30**
126	**64**
127	**45**
128	**79**
129	**20**
130	**53**
131	**340**
132	**73**
133	**110**
134	**60**
135	**390**
136	**150**
137	**60**
138	**51**
139	**100**
140	**43**
141	**190**
142	**130**

[1500]

[1501] [표 44]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극_IC_{50})
143	**90**
144	**39**
145	**47**
146	**44**
147	**52**
148	**110**
149	**150**
150	**300**
151	**250**
152	**82**
153	**62**
154	**98**
155	**160**
156	**79**
157	**52**
158	**22**
159	**21**
160	**44**
161	**110**
162	**36**
163	**150**
164	**110**
165	**46**
166	**65**
167	**210**
168	**110**
169	**43**
170	**130**

[1502]

[1503] [표 45]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극 _IC_{50})
177	**11**
178	**44**
179	**20**
180	**32**
181	**500**
182	**190**
183	**24**
184	**82**
185	**28**
186	**220**
187	**20**
188	**60**
189	**90**
190	**110**
191	**29**
192	**24**
193	**18**
194	**74**
195	**26**
196	**31**
197	**110**
198	**39**
199	**70**
200	**120**
201	**120**
202	**33**
203	**200**
204	**52**
205	**160**

[1504]

[1505] [표 46]

피검 화합물 (실시예 화합물)	인간 정상 PASMC 증식 억제 (PDGF 자극 _IC_{50})
206	**92**
207	**99**

[1506]

[1507] <시험예 4 적아구계 콜로니 형성 억제 작용>

[1508] 1. 피검 물질의 조제

[1509] 피검 물질은 디메틸술폭시드(DMSO)에서 10mM로 조제하고, 0.1~3mM의 농도가 되도록 DMSO로 각각 희석하고, 종농도의 1000배 피검 물질 용액을 조제했다.

[1510] 2. 적아구계 콜로니의 형성 억제 작용의 측정

[1511] 인간 골수 CD34 양성 조혈 간세포를 해동하여, MethoCult 배지에 세포를 현탁하고, 피검 물질 용액을 종농도가 0.1~10μM이 되도록 첨가했다. 35mm 디시에 세포를 파종하여, 14일간 배양했다. 현미경하에서 적아구계 전구 세포 유래 세포 콜로니의 수를 계측했다.

[1512] 3. 측정 결과의 해석

[1513] 각 조건의 콜로니 수를 근거로, 음성 대조(0.1% DMSO 용액)를 100%로 했을 때의 콜로니 형성 억제율을 산출하고, SAS 시스템(SAS Institute Inc.)을 이용하여, 대수 용량과 콜로니 형성 억제율에 대해서 2파라미터 로지스틱 모델에 의한 비선형 회귀 분석을 행하여, IC_{50} 값을 추정했다. 그 결과를 이하의 표 47에 나타낸다.

[1514] [표 47]

피검 화합물 (실시예 화합물)	적아구계 콜로니 형성 억제율 (IC_{50})
1	**3000**
2	**890**
3	**>3000**
5	**470**
6	**250**
7	**5500**
8	**2800**
14	**360**
16	**6700**
17	**1800**
20	**3200**
24	**3000**
29	**>3000**
61	**>3000**
62	**180**
65	**2000**
68	**5000**
71	**2000**
75	**600**
85	**>10000**
95	**1900**
105	**1400**
109	**2000**
110	**3200**
112	**1200**
113	**4500**
114	**7500**
147	**320**
148	**1000**
159	**>10000**
169	**530**

[1515]

[1516] 제제예(製劑例)

[1517] 이하에 나타내는 제제예는 예시에 불과한 것이며, 발명의 범위를 조금도 한정하는 것을 의도하는 것은 아니다.

[1518] 제제예 1 정제(내복정)

[1519] 처방 1정 80mg 중

[1520] 실시예 1의 본 발명 화합물 5.0mg

[1521] 옥수수 전분 46.6mg

[1522] 결정 셀룰로오스 24.0mg

[1523] 메틸셀룰로오스 4.0mg

[1524] 스테아린산 마그네슘 0.4mg

[1525] 이 비율의 혼합분말을 통상의 방법에 의해 타정 형성하여 내복정으로 한다.

산업상 이용가능성

[1527] 본 발명 화합물은 PDGF 수용체 키나아제 저해 활성을 갖고 있는 점에서, 호흡기 질환, 암, 평활근 증식성 질환, 혈관 증식성 질환, 자가면역성/염증성 질환, 대사성 질환, 혈관 폐색성 질환 등등의 치료제로서 유용하다.