



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월29일

(11) 등록번호 10-2209424

(24) 등록일자 2021년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7028720
(22) 출원일자(국제) 2014년03월12일
심사청구일자 2019년03월11일
(85) 번역문제출일자 2015년10월12일
(65) 공개번호 10-2015-0126694
(43) 공개일자 2015년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/024293
(87) 국제공개번호 WO 2014/165070
국제공개일자 2014년10월09일
(30) 우선권주장
61/780,378 2013년03월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02009104155 A1
W02008150364 A1

(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
젤린 크리스틴 에프.
미국 92122 캘리포니아주 샌디에이고 스크립스 스트리트 5678
레볼드 테리 피.
미국 92129 캘리포니아주 샌디에이고 델 디아블로 웨이 11296
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 45 항

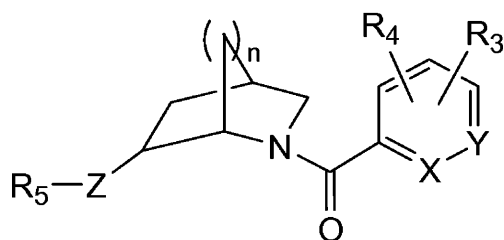
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **치환된 2-아자바이사이클 및 오렉신 수용체 조절제로서의 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, X는 N 또는 CR₁이고; Y는 N 또는 CR₂이며; R₁은 H, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸, 옥사다이아졸릴 또는 피라졸릴이고; R₂는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이며; Z는 NH 또는 O이고; R₃는 H, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트라이아졸릴이며; R₄는 H 또는 알킬이거나; R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고; R₅는 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이며, 여기서 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐은 할로 또는 알킬로 임의로 치환되고; n은 1 또는 2이다. 화학식 I의 화합물의 제조 방법도 기재되어 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 사용하는 방법도 본 발명의 범주 내에 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4192 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)

(72) 발명자

셔먼 브룩 티.

미국 92064 캘리포니아주 포웨이 버치브룩 코트
12625

지프 지니 엠.

미국 92104 캘리포니아주 샌디에이고 #4 플로리다
스트리트 3611

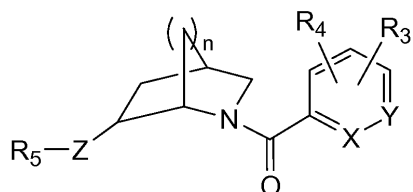
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 N 또는 CR₁이고;

Y는 N 또는 CR₂이며;

R₁은 H, C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

R₂는 H, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알콕시 또는 할로이고;

Z는 NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-CH₂-사이클로프로필, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ 또는 O이며;

R₃는 H, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

R₄는 H 또는 C₁₋₁₂알킬이거나;

R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R₅는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐이며, 여기서 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐은 할로, C₁₋₁₂알콕시, 하이드록시메틸 및 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 기로 임의로 치환되고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z는 NH인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z는 O인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 CR₁이고, Y는 CR₂인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X는 CR₁이고, Y는 N인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X는 N이고, Y는 CR₂인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R₁은 C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴 또는 피라졸릴인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R₁은 C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴 또는 피리미디닐인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 피라졸릴은 메틸-피라졸릴 또는 다이메틸-피라졸릴인 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 옥사다이하졸릴은 메틸-옥사다이하졸릴인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R₂는 H인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R₂는 C₁₋₁₂알킬인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 C₁₋₁₂알킬은 -CH₃인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R₂는 C₁₋₁₂알콕시인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R₂는 할로인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 할로는 F인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R₃는 H인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R₃는 C₁₋₁₂알킬인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R_3 는 C_{1-12} 알콕시인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R_3 는 할로인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R_3 는 트라이아졸릴인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R_4 는 H인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R_4 는 C_{1-12} 알킬인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 C_{1-12} 알킬은 $-CH_3$ 인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개의 N을 포함하는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개의 N을 포함하는 5원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R_5 는 할로 또는 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되는 피리딜인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 C_{1-12} 알킬은 트라이할로알킬인 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 임의로 치환되는 피리딜인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R_5 는 할로 또는 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되는 피라지닐인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 C_{1-12} 알킬은 트라이할로알킬인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 임의로 치환되는 피라지닐인 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, R₅는 할로 또는 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되는 피리미디닐인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 C₁₋₁₂알킬은 트라이할로알킬인 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, R₅는 트라이플루오로메틸로 임의로 치환되는 피리미디닐인 화합물.

청구항 37

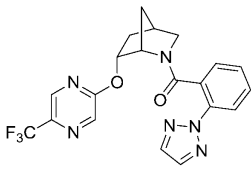
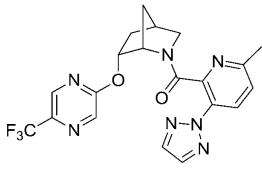
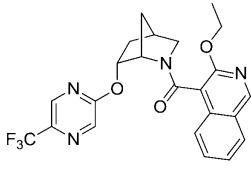
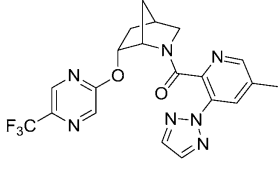
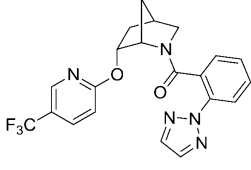
제1항에 있어서, n은 1인 화합물.

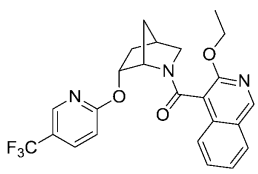
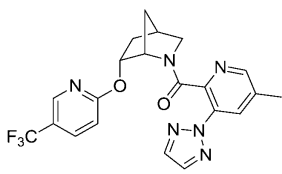
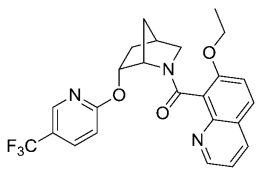
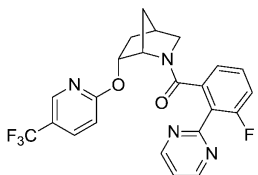
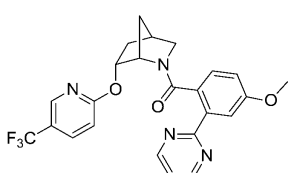
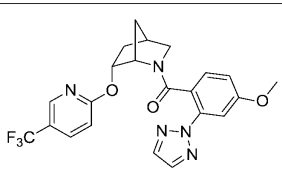
청구항 38

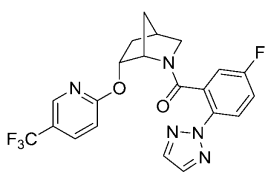
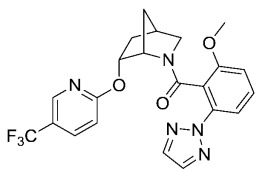
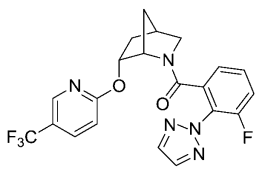
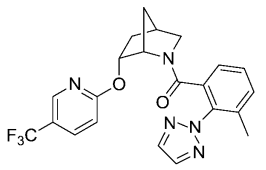
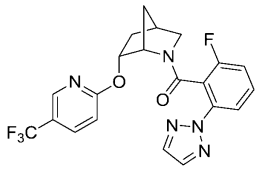
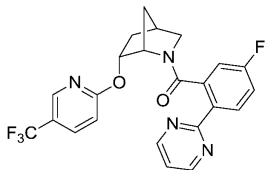
제1항에 있어서, n은 2인 화합물.

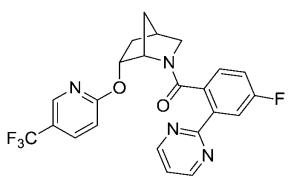
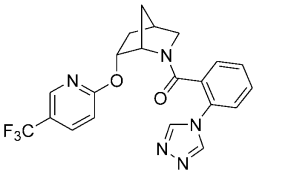
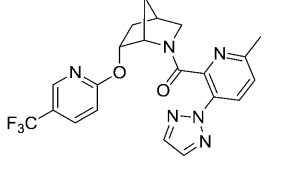
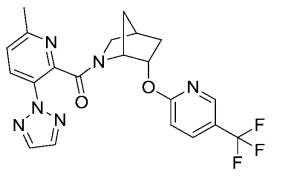
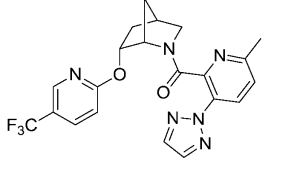
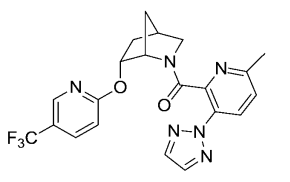
청구항 39

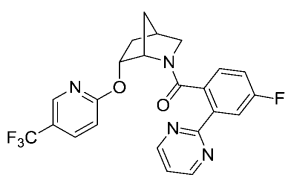
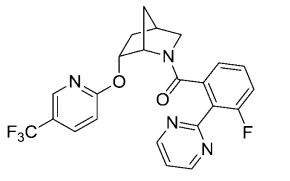
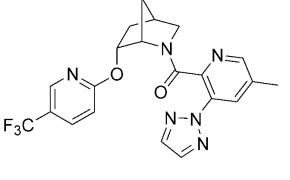
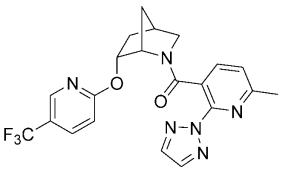
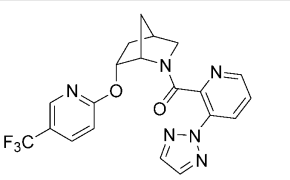
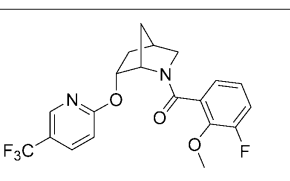
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

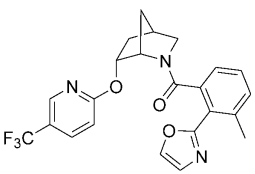
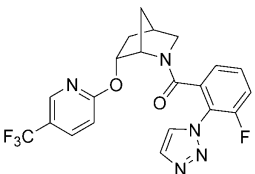
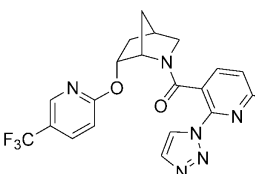
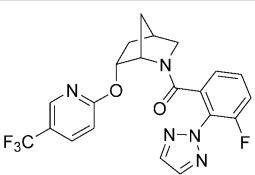
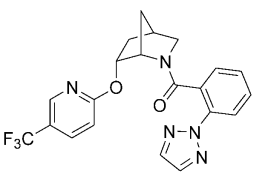
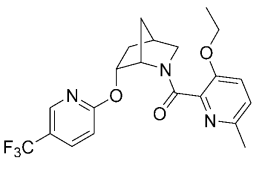
실시예 번호	화합물	화합물명
1		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에틸)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
2		(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
3		(R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
4		(R/S)-5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
7		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에틸)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

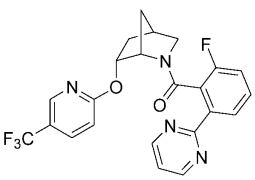
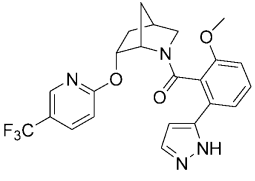
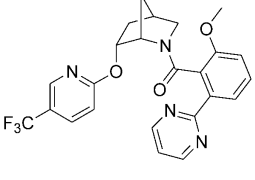
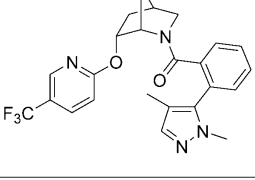
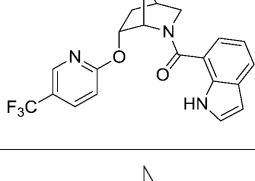
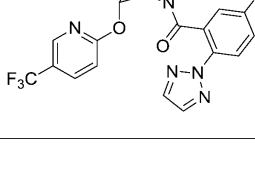
8		(R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
9		(R/S)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
10		(R/S)-(7-에톡시아퀴놀린-8-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
11		(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
12		(R/S)-(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
13		(R/S)-4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

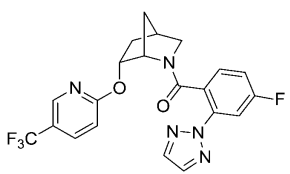
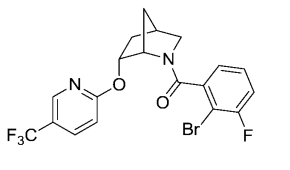
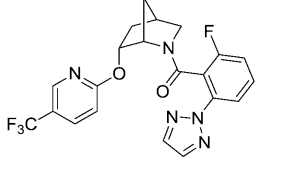
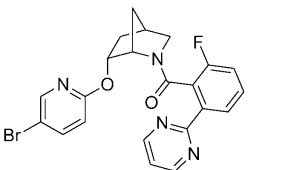
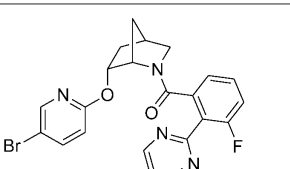
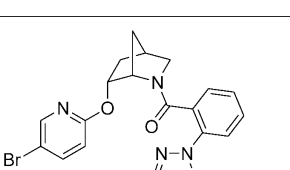
14		(R/S)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
15		(R/S)-2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
16		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
17		(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
18		(R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
19		(R/S)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

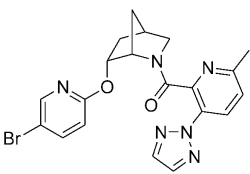
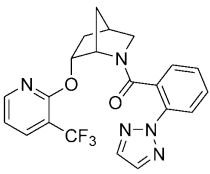
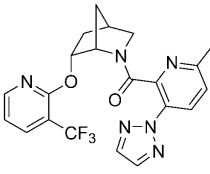
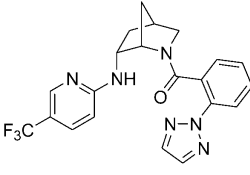
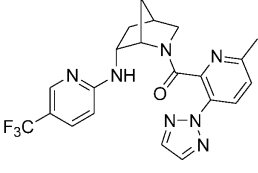
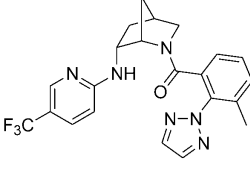
20		(R/S)-(4-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)-(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
21		(R/S)-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)-(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
22		(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)-(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
23		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)-((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
24		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)-((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
25		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)-((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

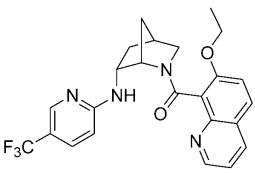
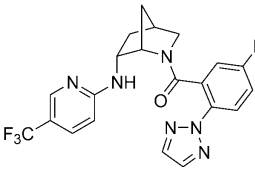
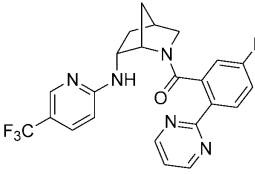
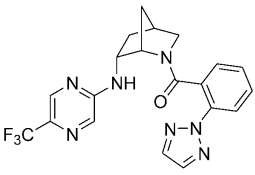
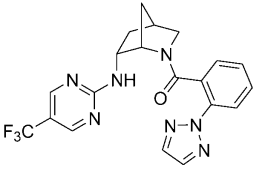
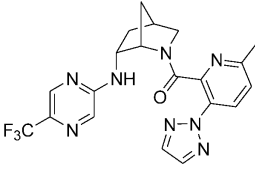
26		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
27		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
28		(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
29		(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
30		(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
31		(3-플루오로-2-메톡시페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

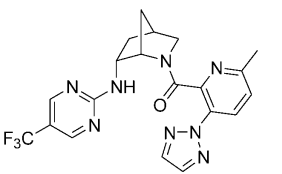
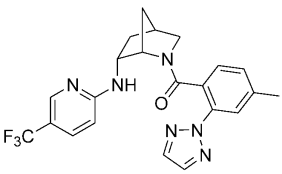
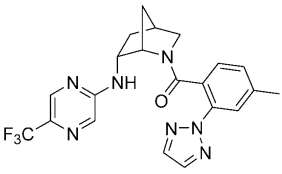
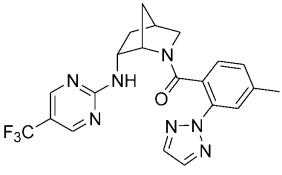
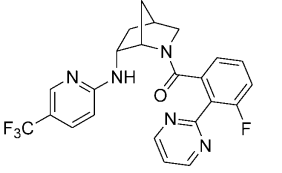
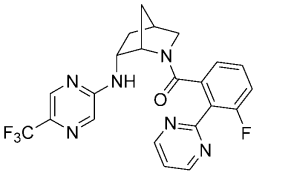
32		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
33		(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
34		(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
35		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
36		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
37		(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

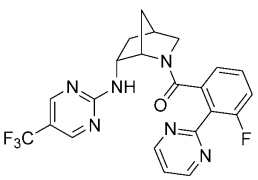
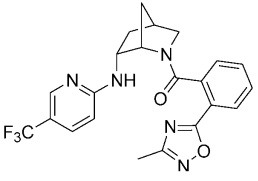
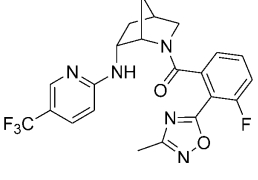
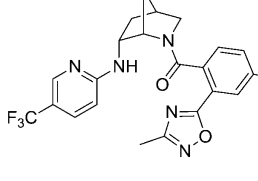
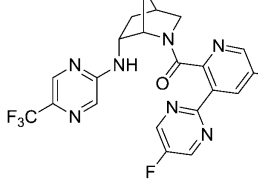
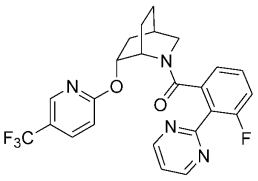
38		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
39		(2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
40		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
41		(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
42		(1H-인돌-7-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
43		(5-플루오로-2-(2-[1,2,3-트리아졸-2-일]페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

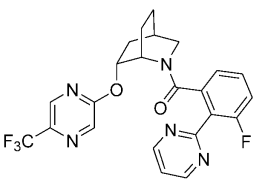
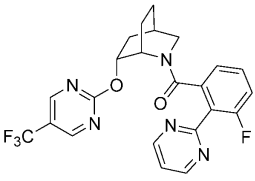
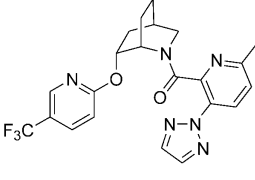
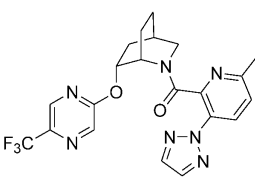
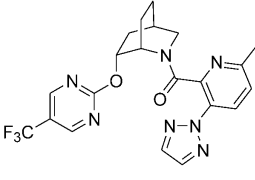
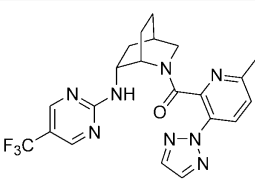
44		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
45		(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
46		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
47		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
48		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
49		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

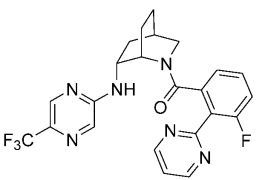
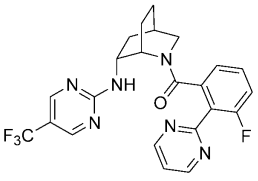
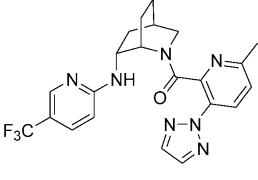
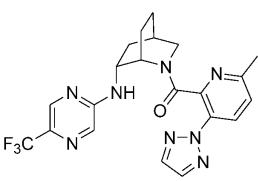
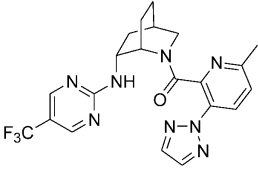
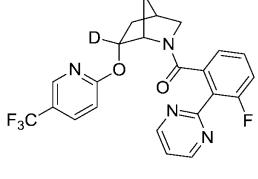
50		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
51		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
52		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
53		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
54		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
55		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

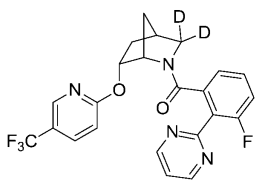
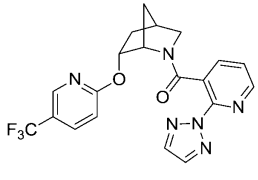
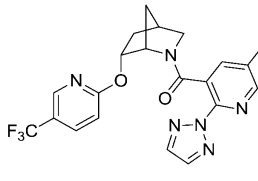
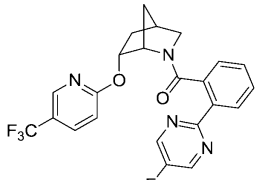
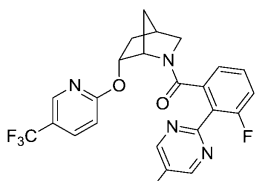
56		(7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
57		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
58		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
59		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
60		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
61		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

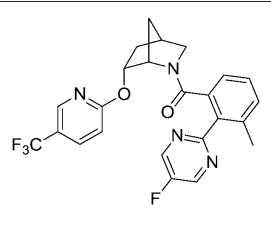
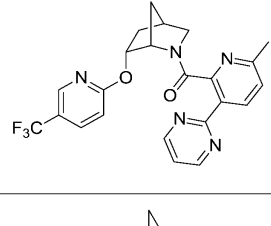
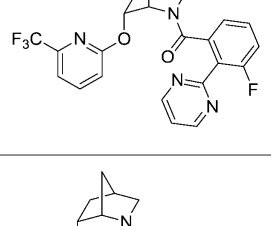
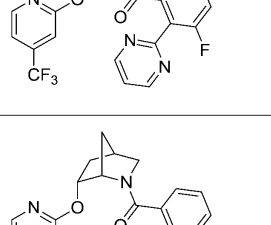
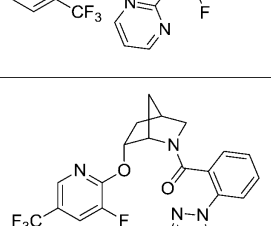
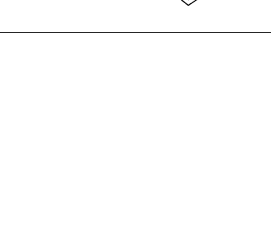
62		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
63		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
64		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
65		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
66		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
67		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

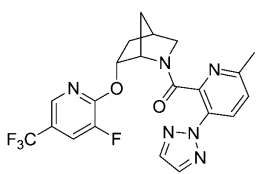
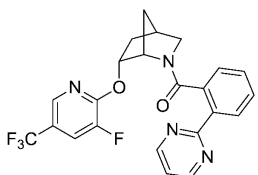
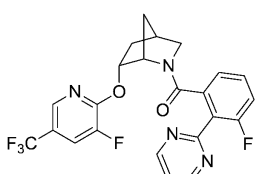
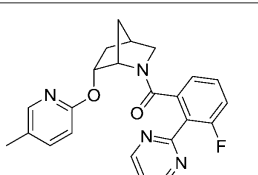
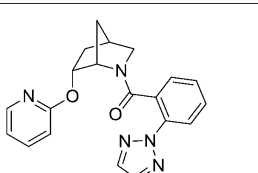
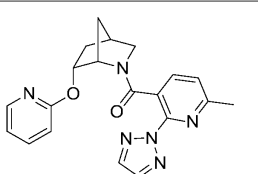
68		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
69		(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
70		(3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
71		(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
72		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
73		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

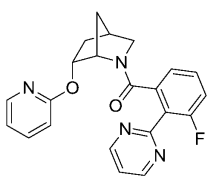
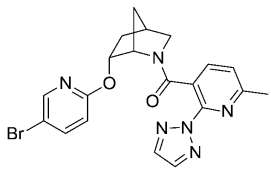
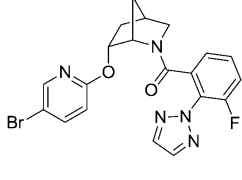
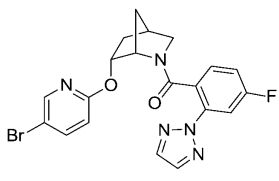
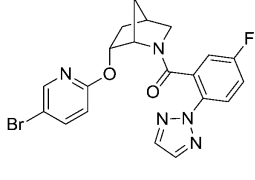
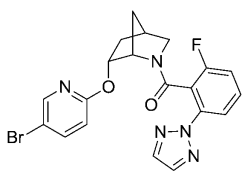
74		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
75		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
76		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
77		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
78		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
79		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

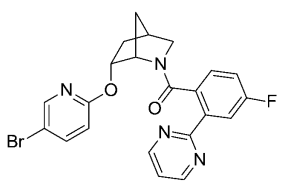
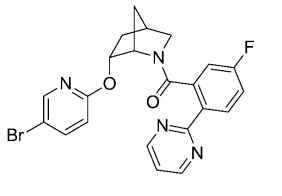
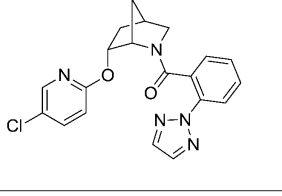
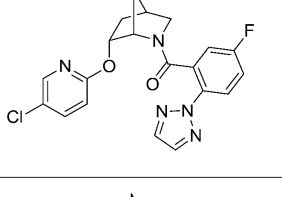
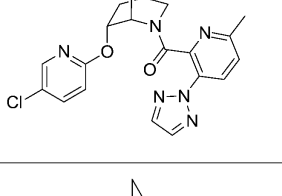
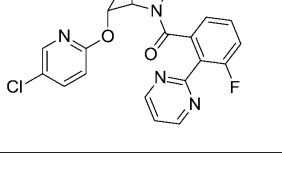
80		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
81		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
82		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
83		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
84		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
85		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-(6- ² H)-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

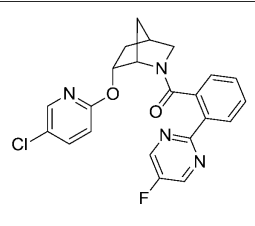
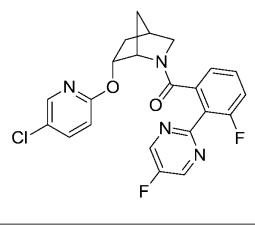
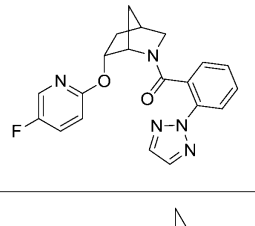
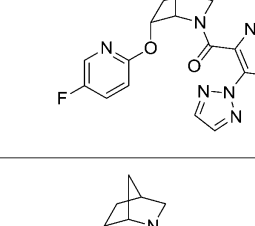
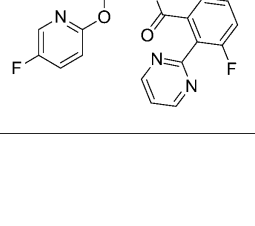
86		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]- (3- ² H, ³ H)-헵탄-2-일)메탄온
87		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
88		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
89		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
90		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

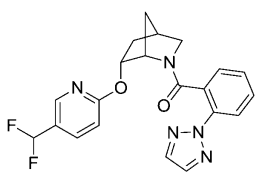
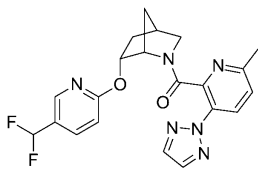
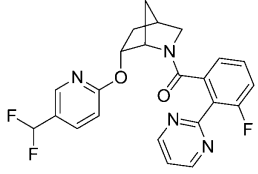
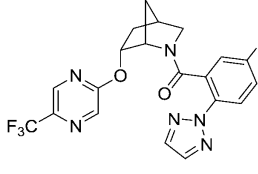
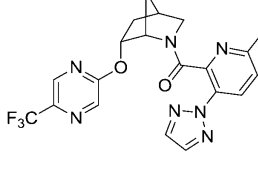
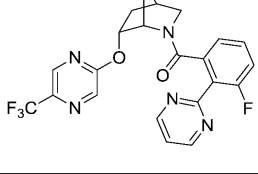
91		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
92		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
94		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
95		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
96		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
97		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

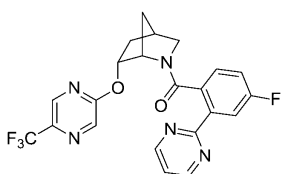
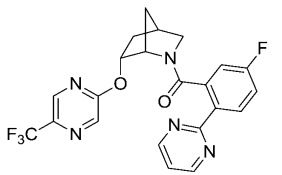
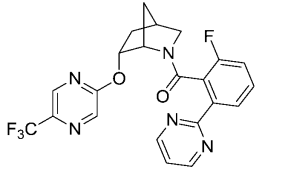
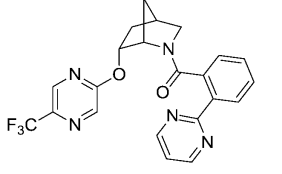
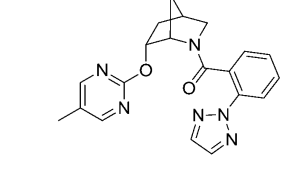
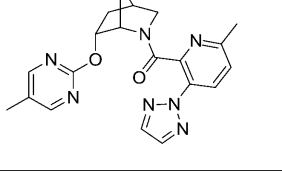
98		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
99		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
100		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
101		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
102		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
103		(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

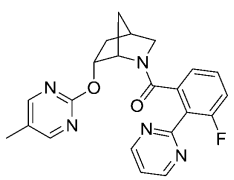
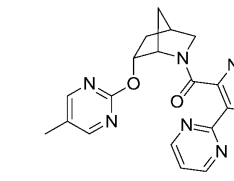
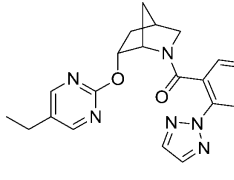
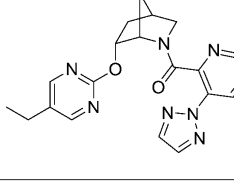
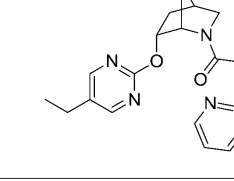
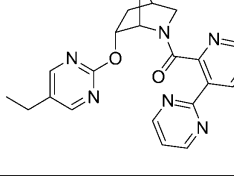
104		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
105		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
106		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
107		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
108		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
109		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

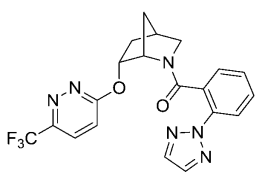
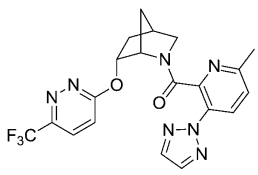
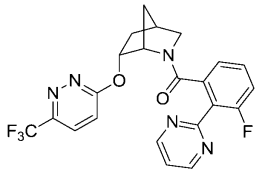
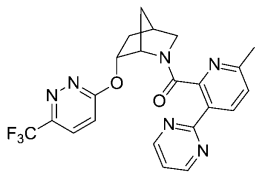
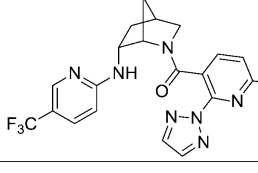
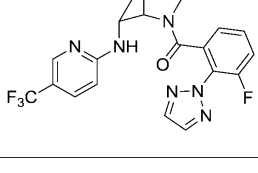
110		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
111		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
112		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
113		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
114		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페리딘-2-일)메탄온
115		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

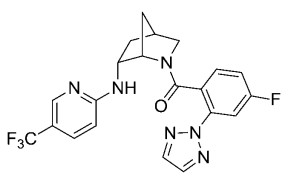
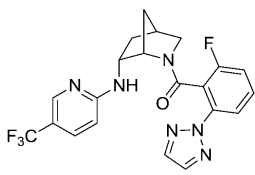
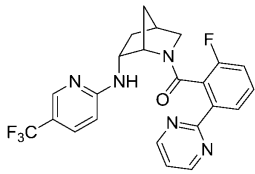
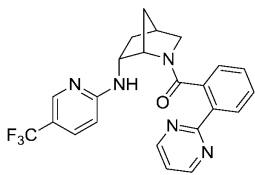
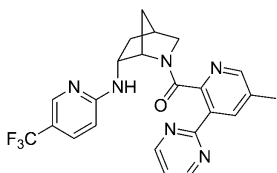
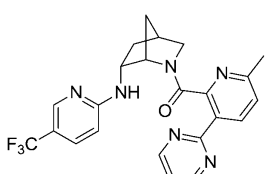
116		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
117		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
118		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
119		((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
120		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

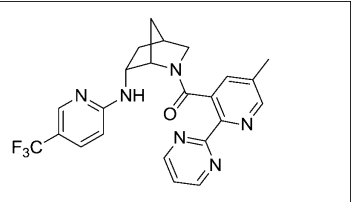
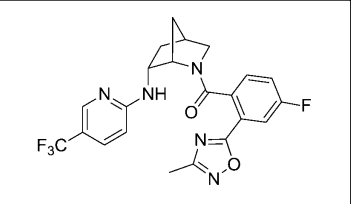
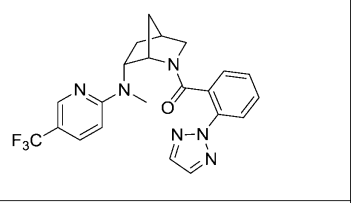
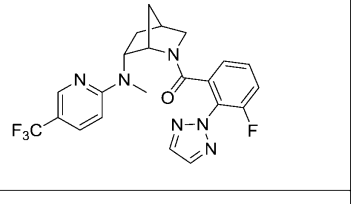
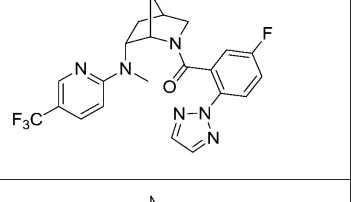
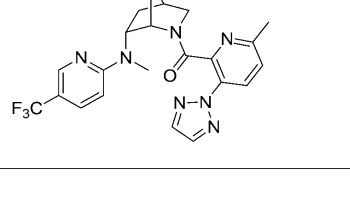
121		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
122		((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
123		((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
124		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
125		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
126		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

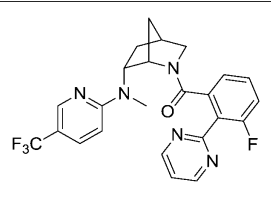
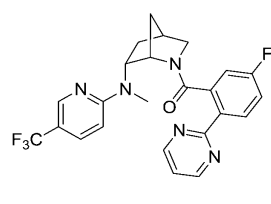
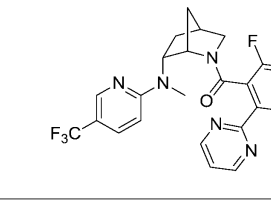
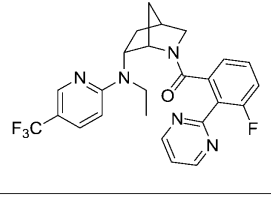
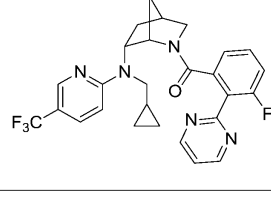
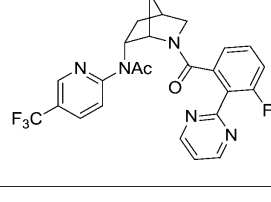
127		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
128		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
129		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
130		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
131		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
132		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

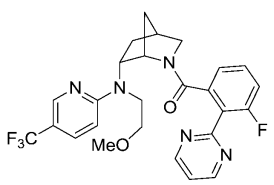
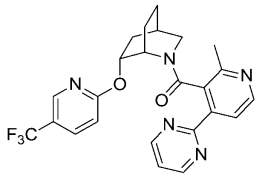
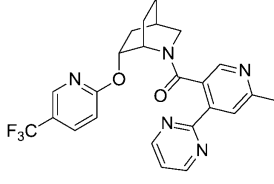
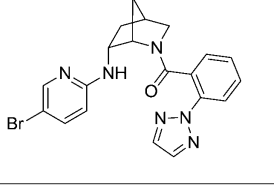
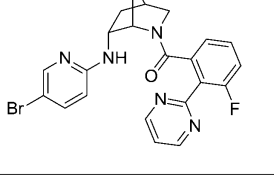
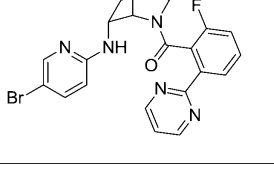
133		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
134		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
135		(2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
136		((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
137		((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
138		((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

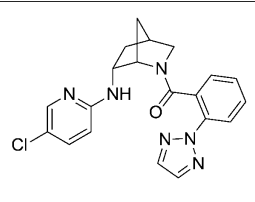
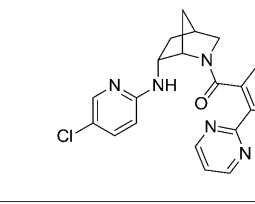
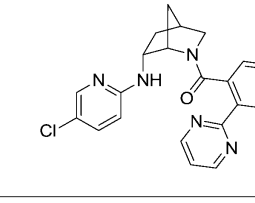
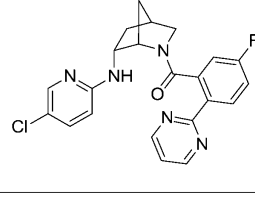
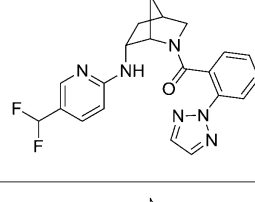
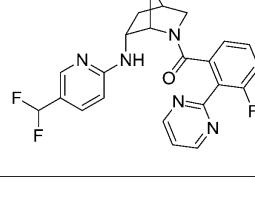
139		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
140		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
141		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
142		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
143		(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
144		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

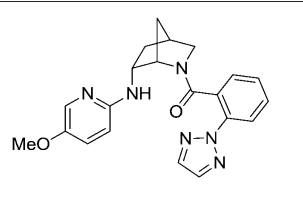
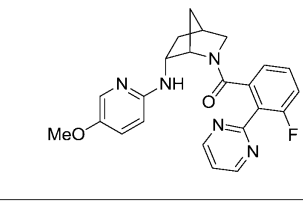
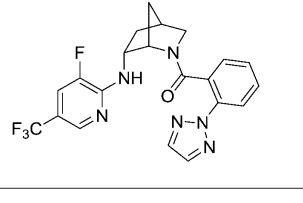
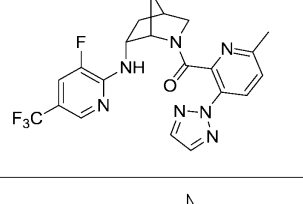
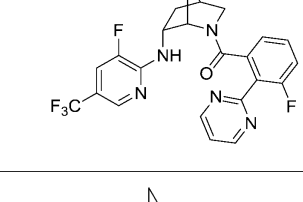
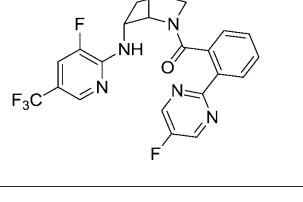
145		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
146		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
147		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
148		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
149		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
150		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

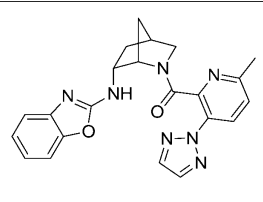
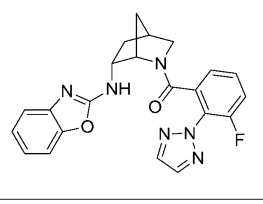
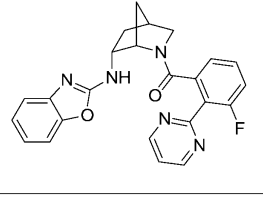
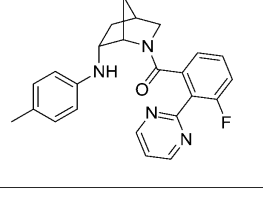
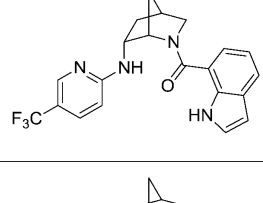
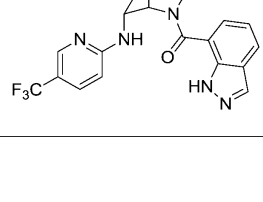
151		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
152		(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
153		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
154		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
155		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
156		((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

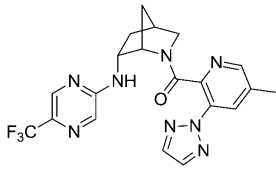
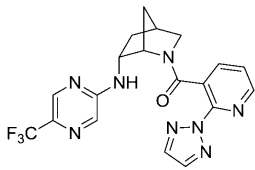
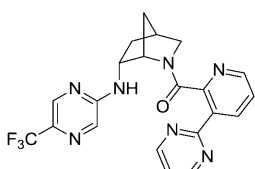
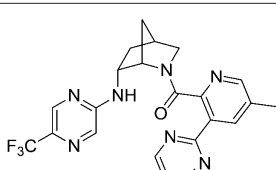
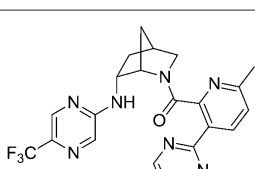
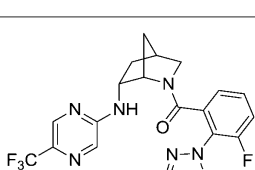
157		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
158		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
159		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
160		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
161		((1S,4S,6R)-6-((사이클로프로필메틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
162		N-((1S,4R,6R)-2-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아미드

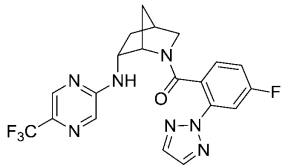
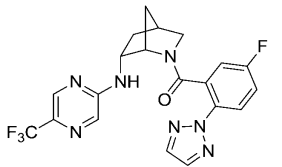
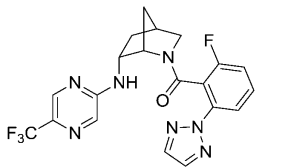
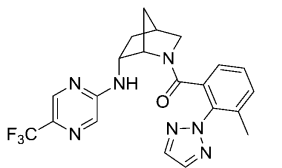
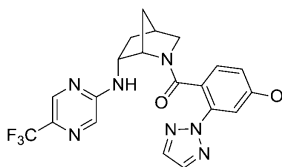
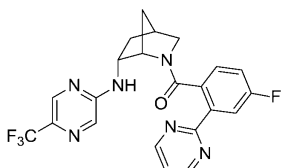
163		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((2-메톡시에틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
164		(2-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
165		(6-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
166		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
167		((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
168		((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

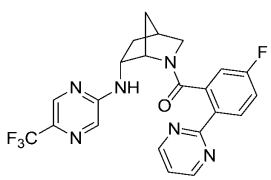
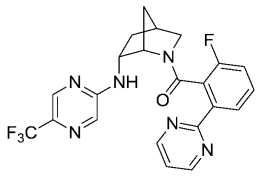
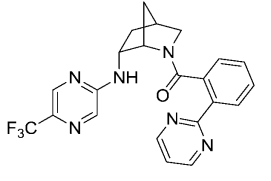
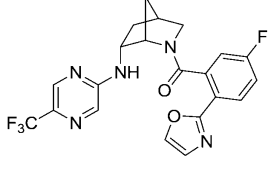
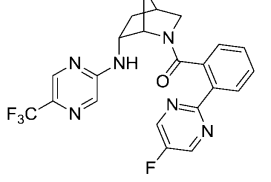
169		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
170		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
171		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
172		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
173		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
174		((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

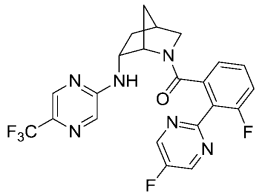
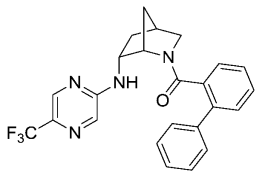
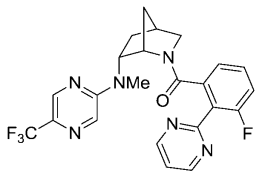
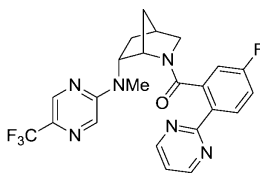
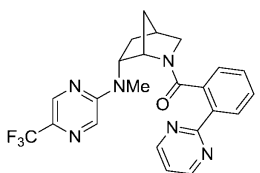
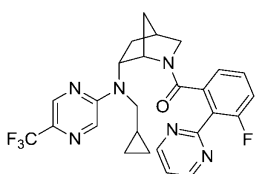
175		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
176		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
177		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
178		((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
179		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
180		((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온

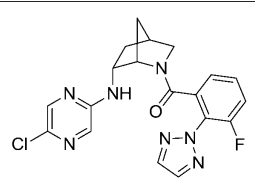
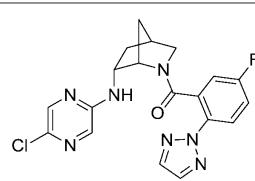
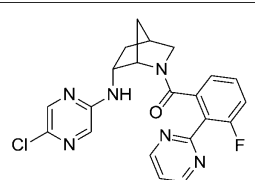
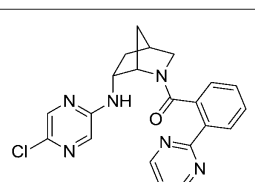
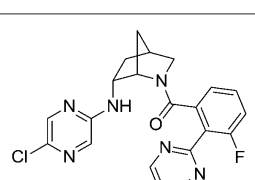
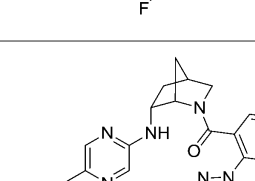
181		((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
182		((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
183		((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
184		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(p-톨릴아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
185		(1H-인돌-7-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
186		(1H-인다졸-7-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

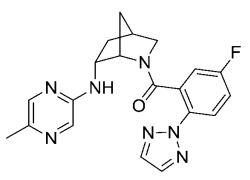
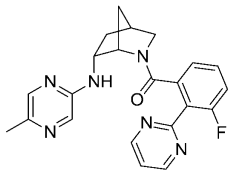
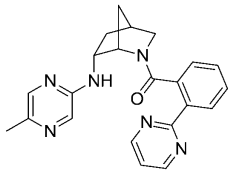
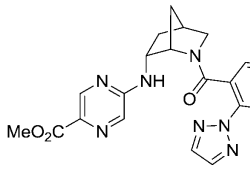
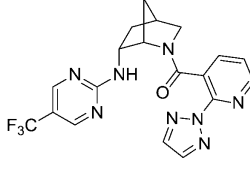
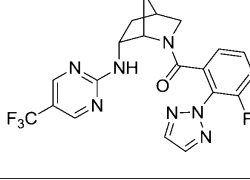
187		(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
188		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
189		(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.
190		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
191		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
192		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

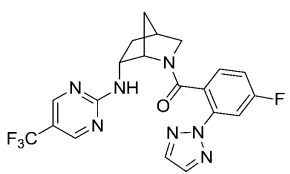
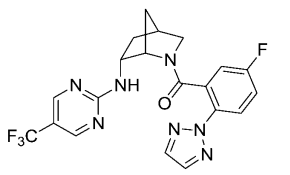
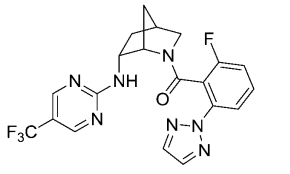
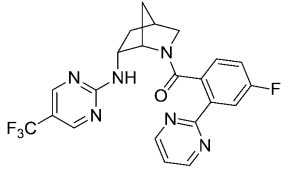
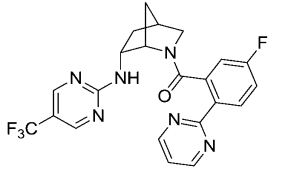
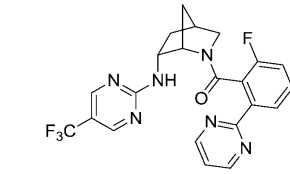
193		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
194		((5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
195		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
196		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
197		(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
198		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

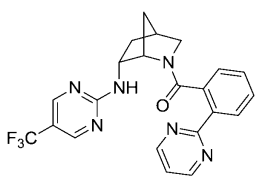
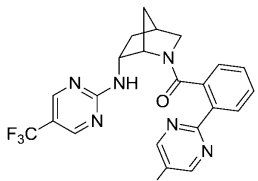
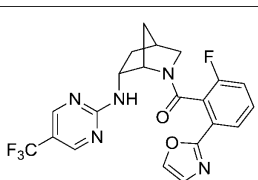
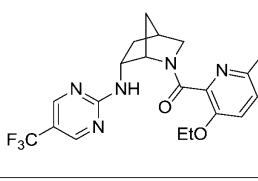
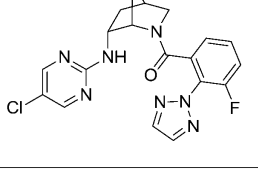
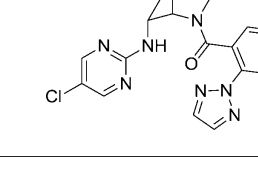
199		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
200		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
201		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
202		(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
203		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

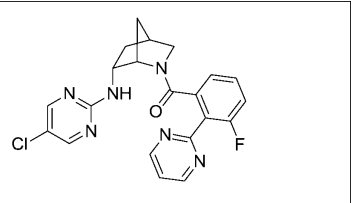
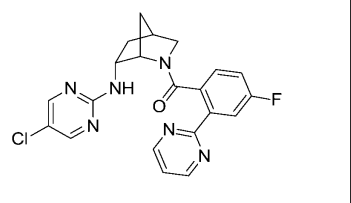
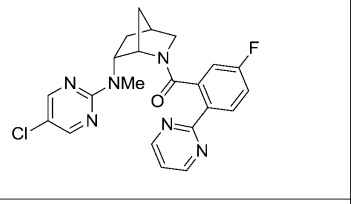
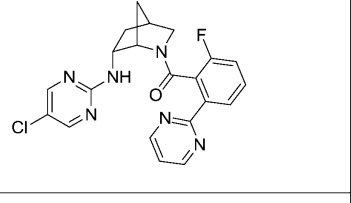
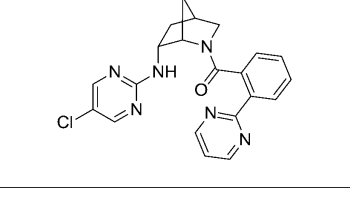
204		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
206		[1,1'-바이페닐]-2-일((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
208		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
209		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
210		((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
211		((1S,4S,6R)-6-(사이클로프로필메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

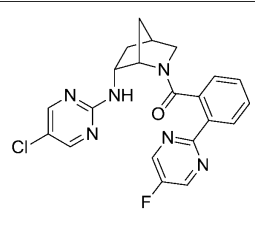
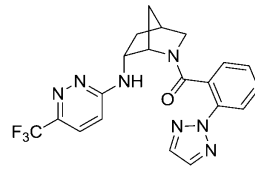
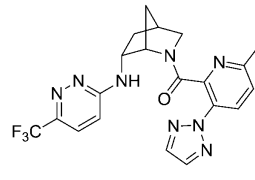
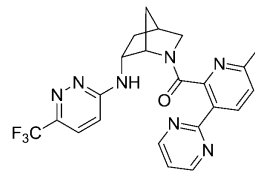
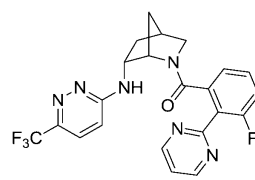
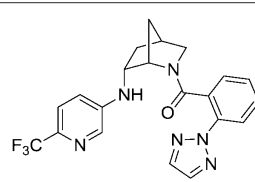
212		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
213		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
214		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
215		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
216		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
217		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

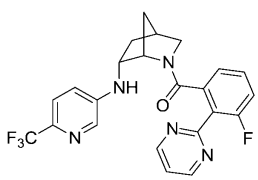
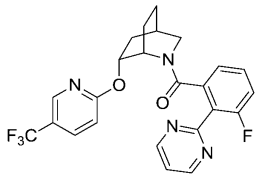
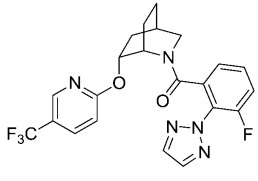
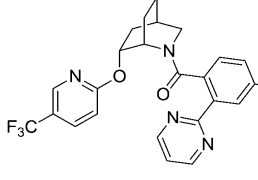
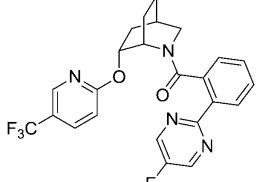
218		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
219		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
220		((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올
221		메틸 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)아미노)피라진-2-카복실레이트
222		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
223		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올

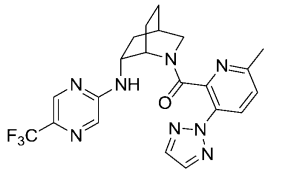
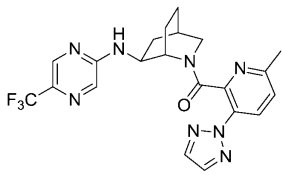
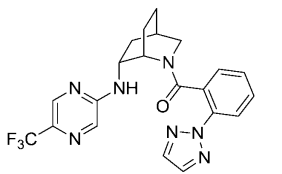
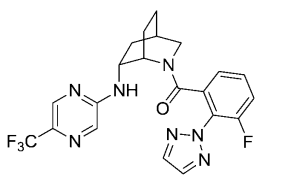
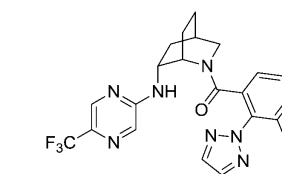
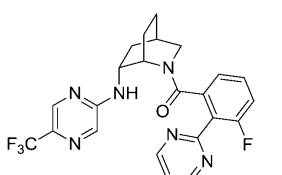
224		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
225		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
226		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
227		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
228		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
229		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

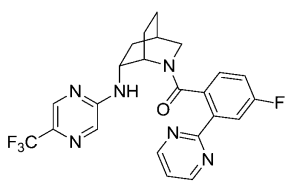
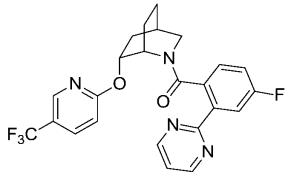
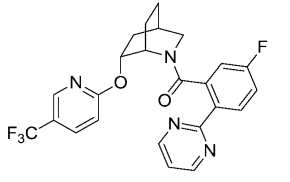
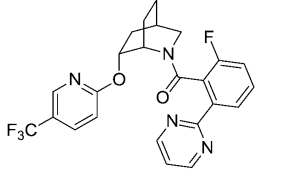
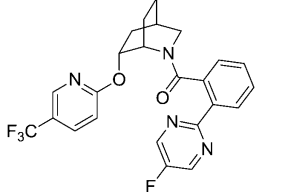
230		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
231		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
232		(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
233		(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
234		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
235		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

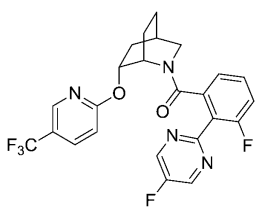
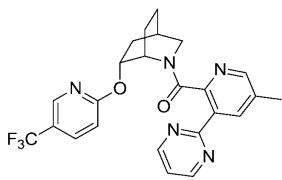
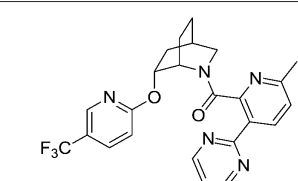
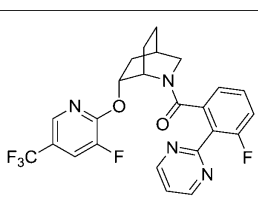
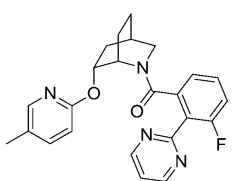
236		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
237		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
238		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)(메틸)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
239		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
240		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

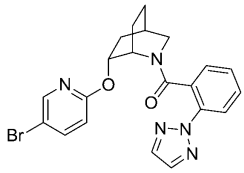
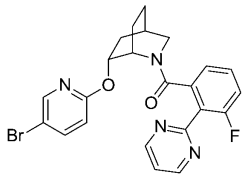
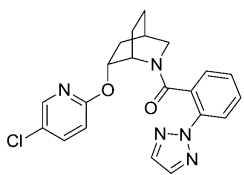
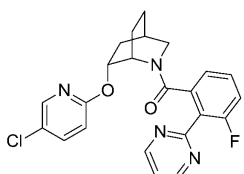
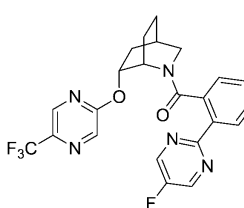
241		((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)(메틸)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
242		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
243		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
244		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
245		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
246		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

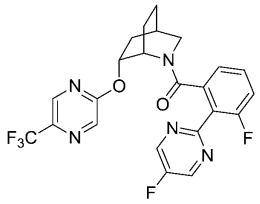
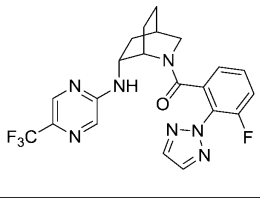
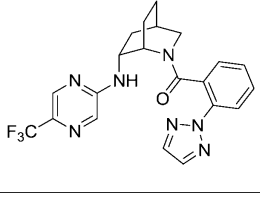
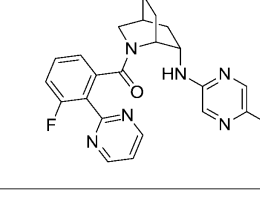
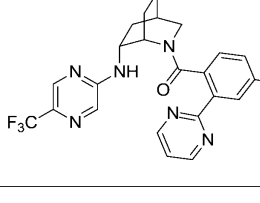
247		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
248		(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
249		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
250		(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
251		(R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

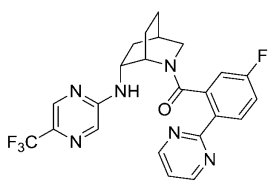
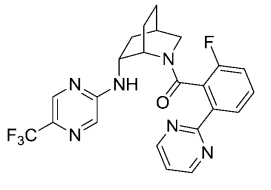
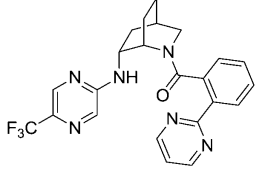
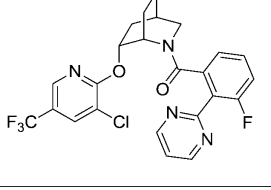
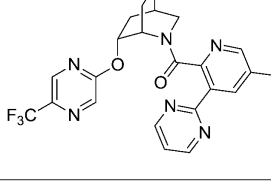
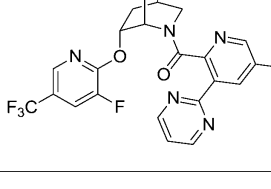
252		(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
253		(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
254		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
255		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
256		(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
257		(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

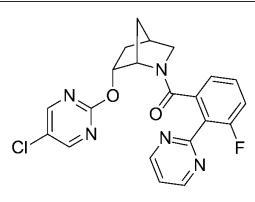
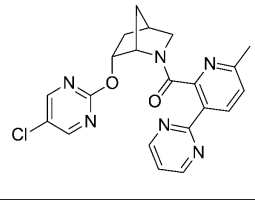
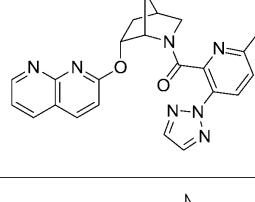
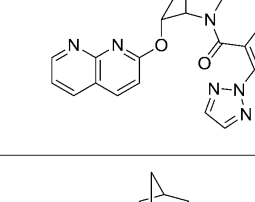
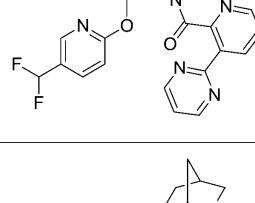
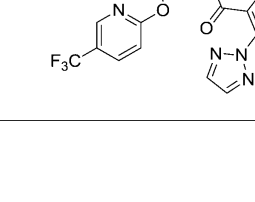
258		(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
259		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
260		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
261		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
262		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

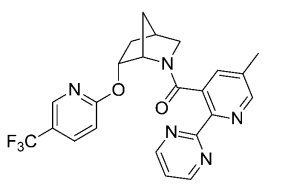
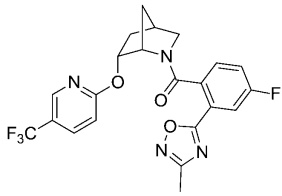
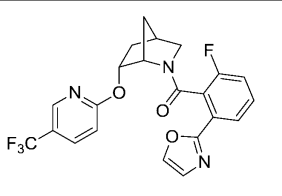
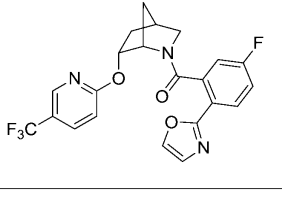
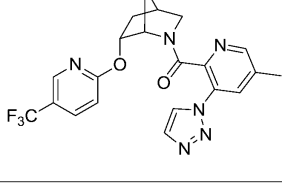
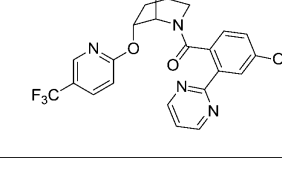
263		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
264		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
265		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
266		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
267		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

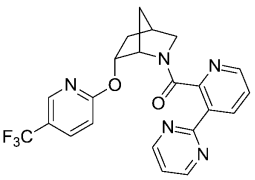
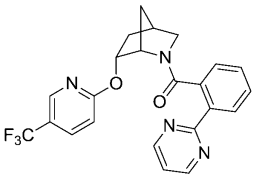
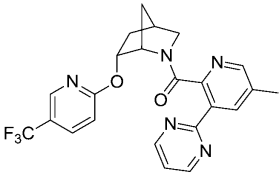
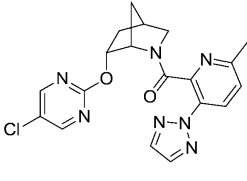
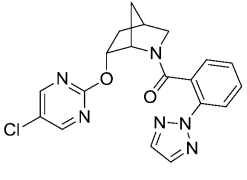
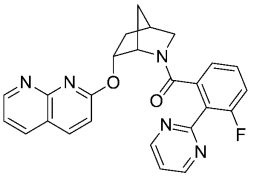
268		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
269		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
270		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
271		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
272		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

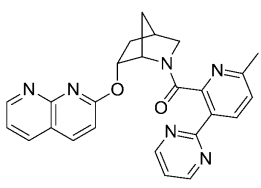
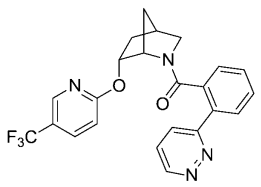
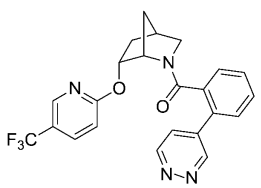
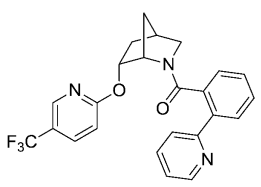
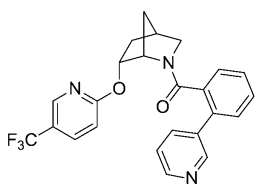
273		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
274		(3-플루오로-2-(2(1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
275		(2-(2(1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
276		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
277		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

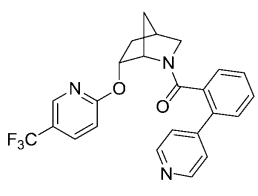
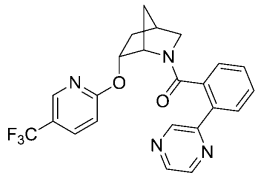
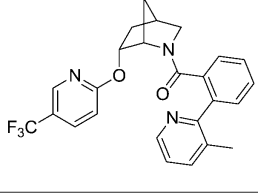
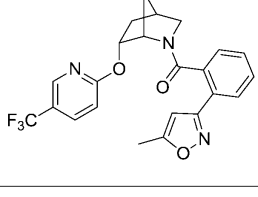
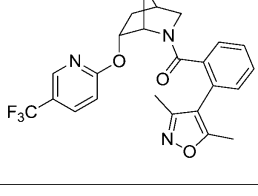
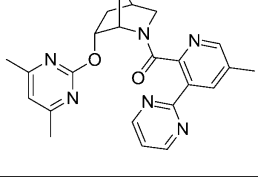
278		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
279		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
280		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
281		((1S,4R,6R)-6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
282		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
283		((1S,4R,6R)-6-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

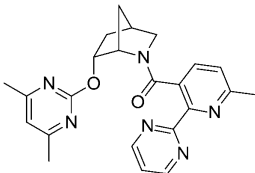
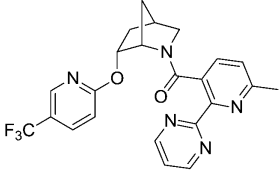
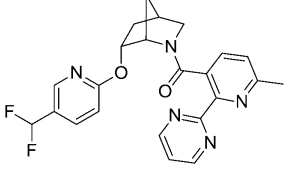
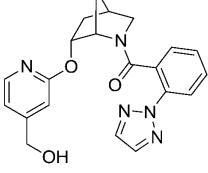
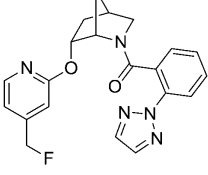
284		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
285		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
286		((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
287		((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
288		((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
289		(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

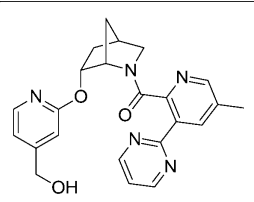
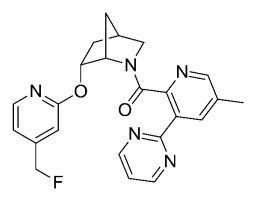
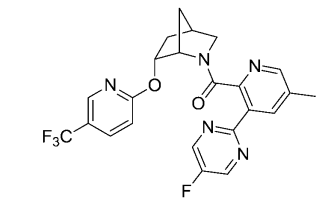
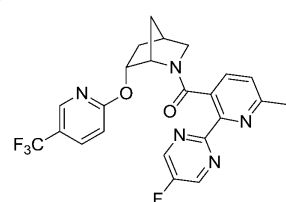
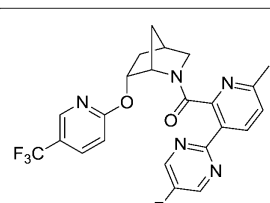
290		(5-메틸-2-(피리딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
291		(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
292		(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
293		(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
294		(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아azol-1-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
295		(4-메톡시-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

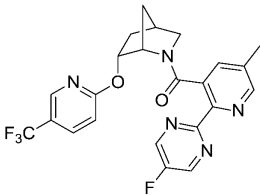
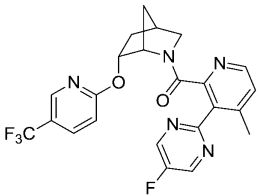
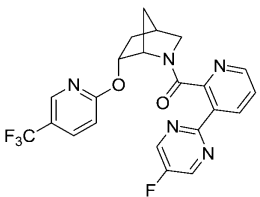
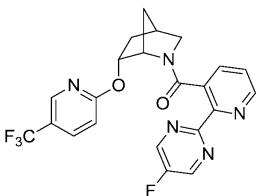
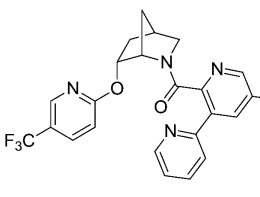
296		(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
297		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
298		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
299		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
300		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
301		((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

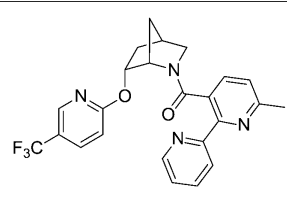
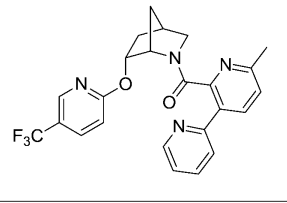
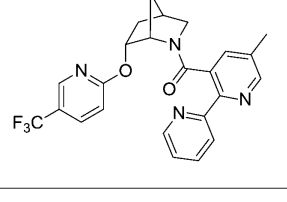
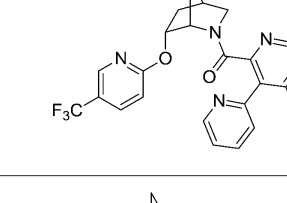
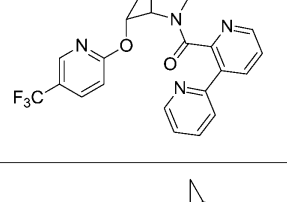
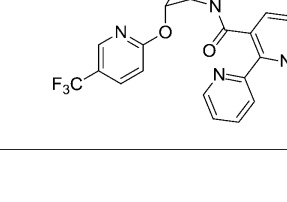
302		((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
303		(2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
304		(2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
305		(2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
306		(2-(피리딘-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

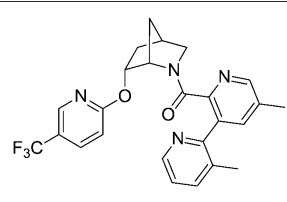
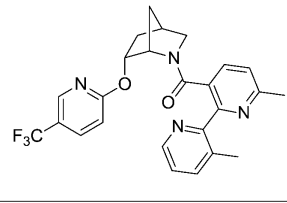
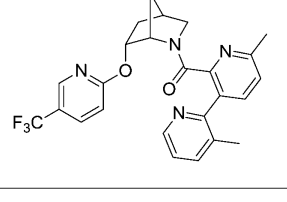
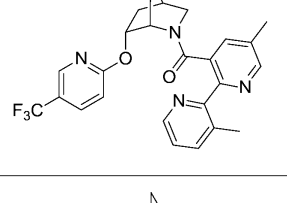
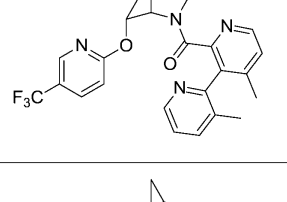
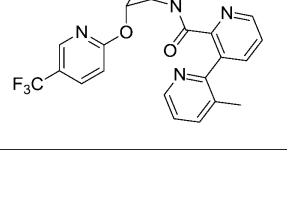
307		(2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
308		(2-(피라진-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
309		(2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
310		(2-(5-메틸아이속사졸-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
311		(2-(3,5-다이메틸아이속사졸-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
312		((1S,4R,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

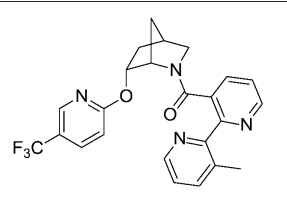
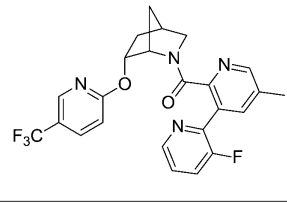
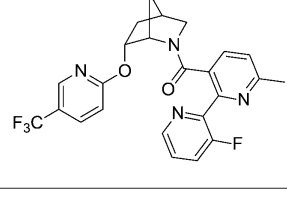
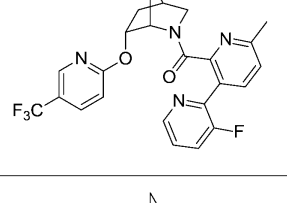
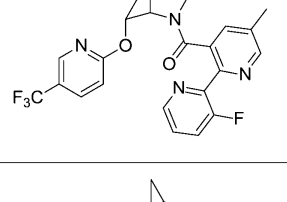
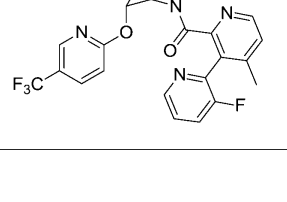
313		((1S,4R,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄올
314		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
315		((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄올
316		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
317		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올

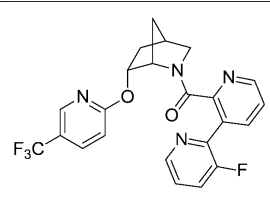
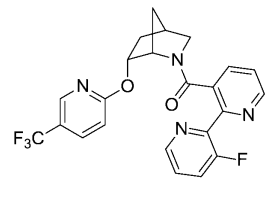
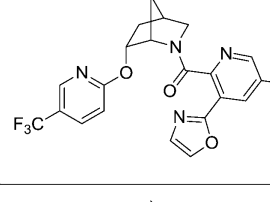
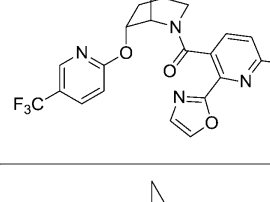
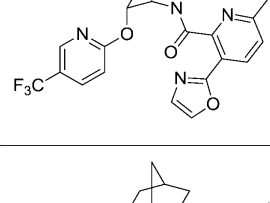
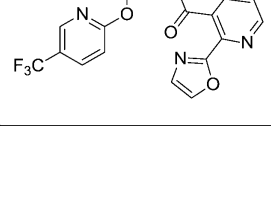
318		((1S,4R,6R)-6-((5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
319		((1S,4R,6R)-6-((5-(플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
320		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
321		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
322		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

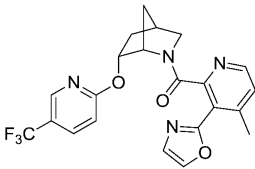
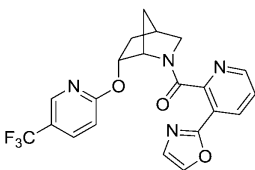
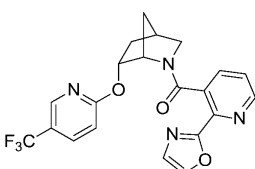
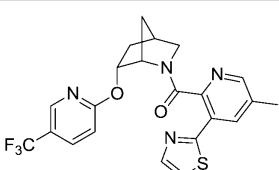
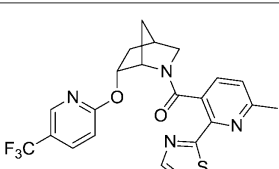
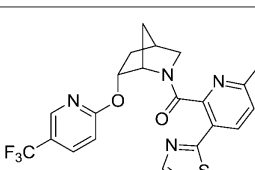
323		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
324		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
325		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
326		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
327		(5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

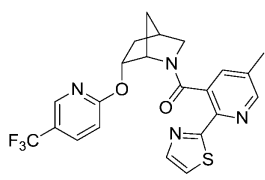
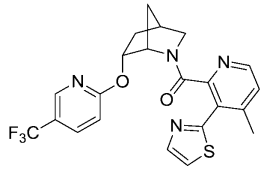
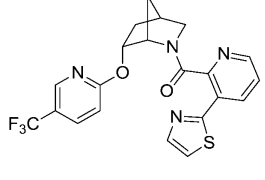
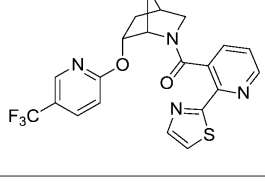
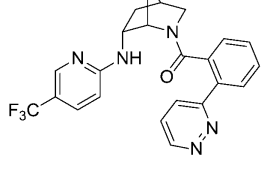
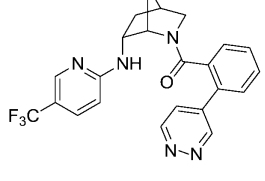
328		(6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
329		(6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
330		(5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
331		(4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
332		[2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
333		[2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

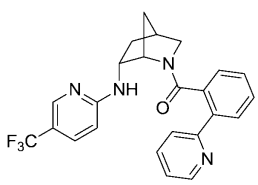
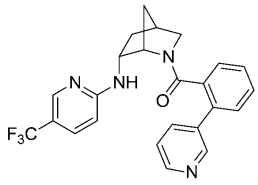
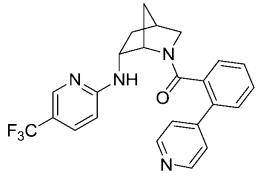
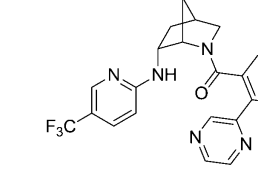
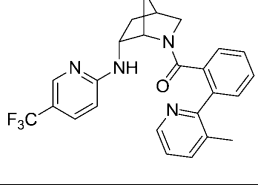
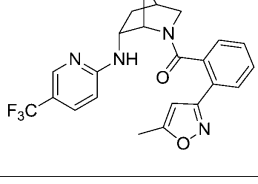
334		(3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
335		(3',6'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
336		(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
337		(3',5'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
338		(3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
339		(3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

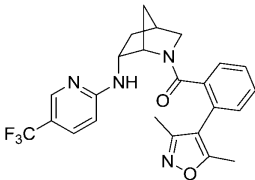
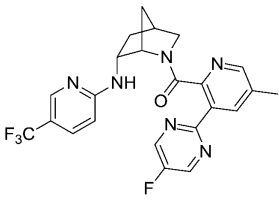
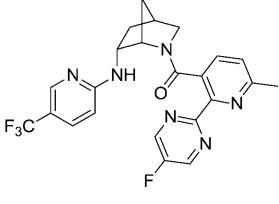
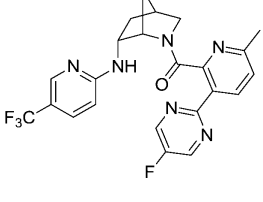
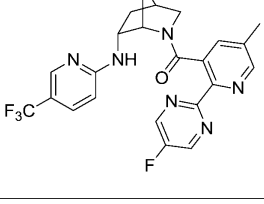
340		(3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
341		(3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
342		(3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
343		(3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
344		(3'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
345		(3-플루오로-4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

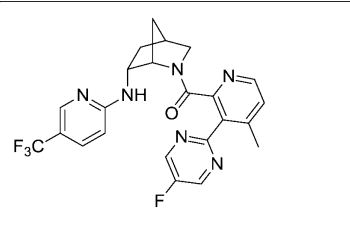
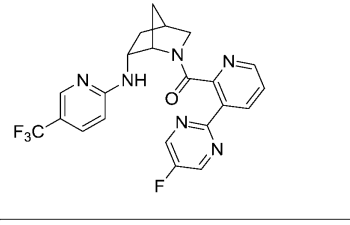
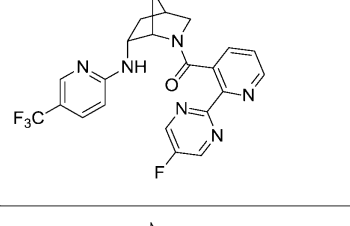
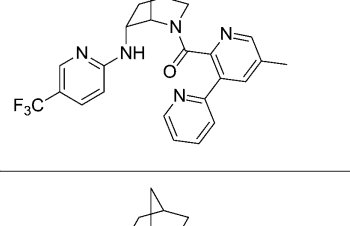
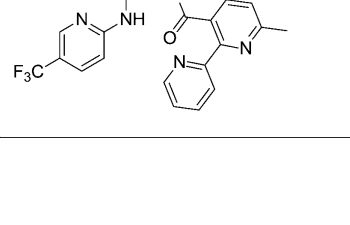
346		(3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
347		(3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
348		(5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
349		(6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
350		(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
351		(5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

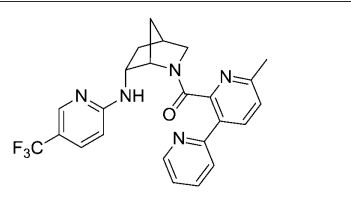
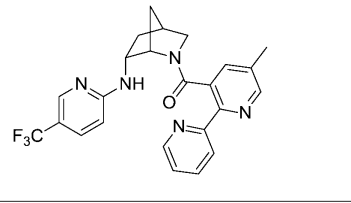
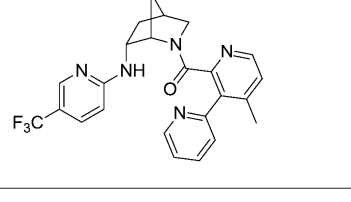
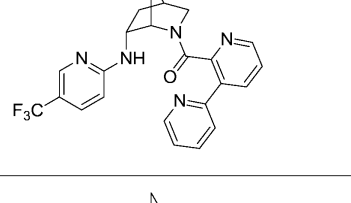
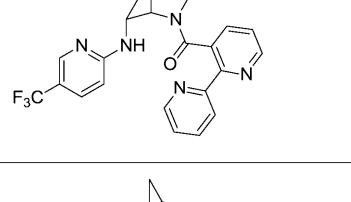
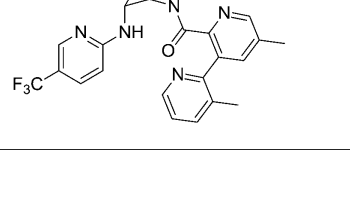
352		(4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
353		(3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
354		(2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
355		(5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
356		(6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
357		(6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

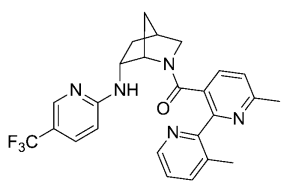
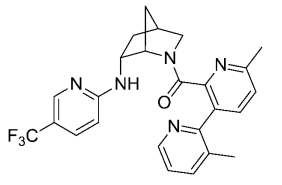
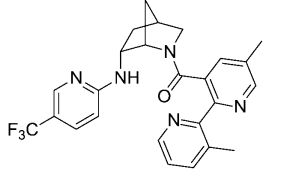
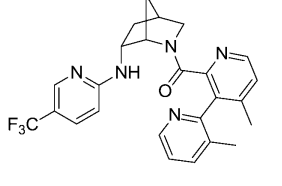
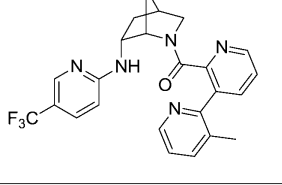
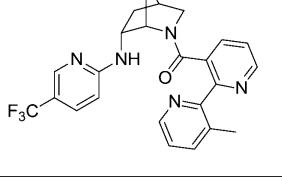
358		(5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
359		(4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
360		(3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
361		(2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
362		(2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
363		(2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

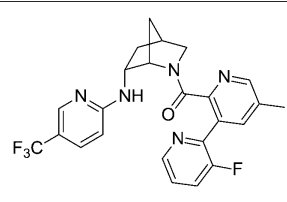
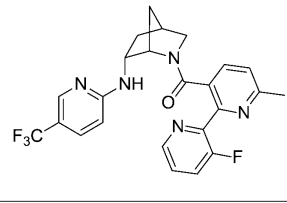
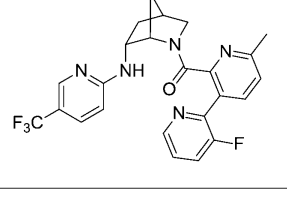
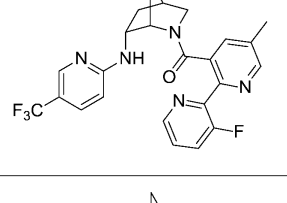
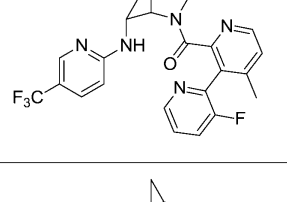
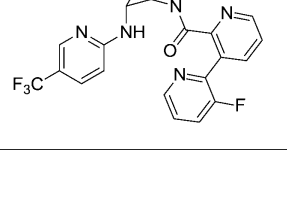
364		(2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
365		(2-(피리딘-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
366		(2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
367		(2-(피라진-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
368		(2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
369		(2-(5-메틸아이속사졸-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

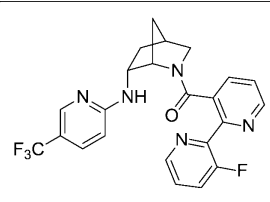
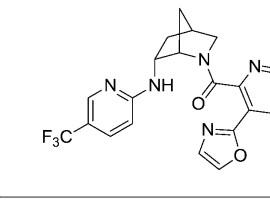
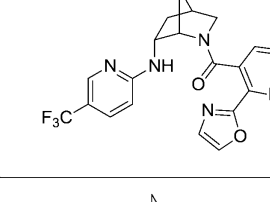
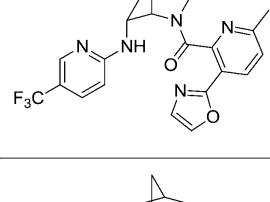
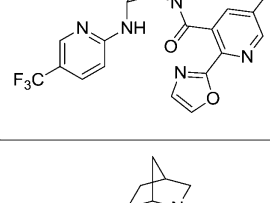
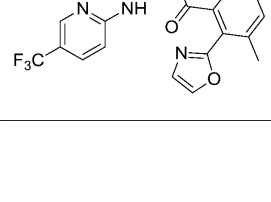
370		(2-(3,5-다이메틸아이속사졸-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
371		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
372		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
373		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
374		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

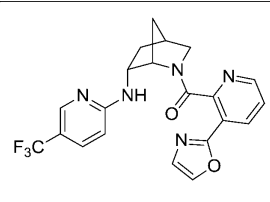
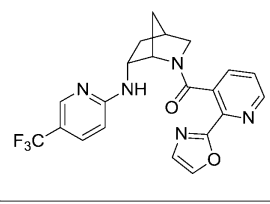
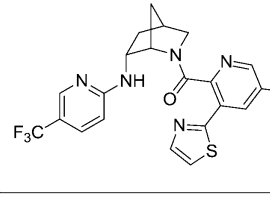
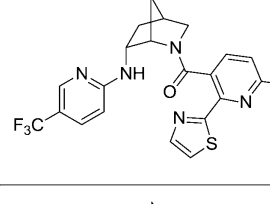
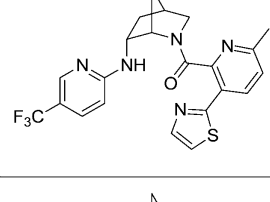
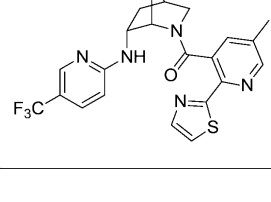
375		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
376		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
377		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
378		(5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
379		(6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

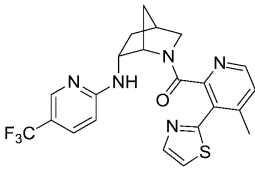
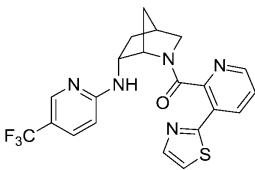
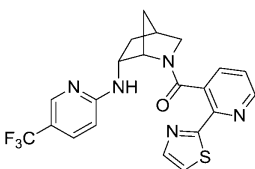
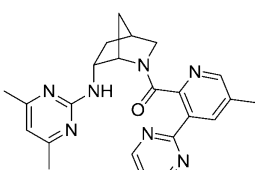
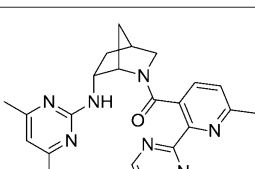
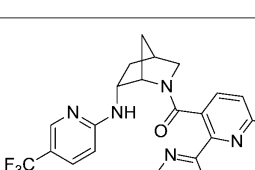
380		(6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
381		(5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
382		(4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
383		[2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
384		[2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
385		(3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)- 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

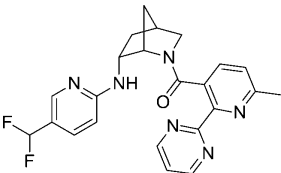
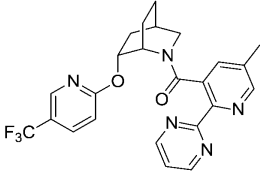
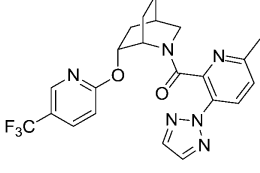
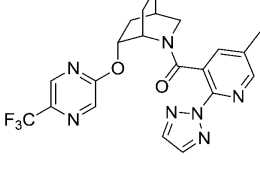
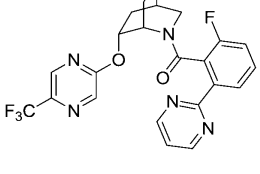
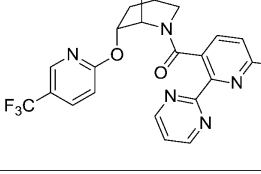
386		(3',6'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
387		(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
388		(3',5'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
389		(3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
390		(3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
391		(3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

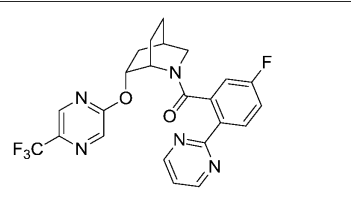
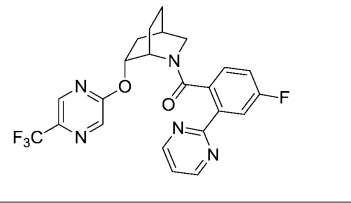
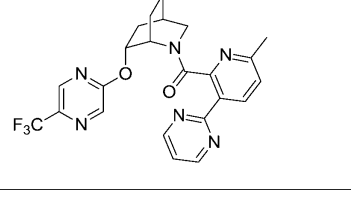
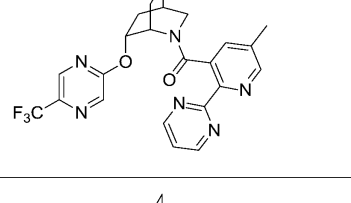
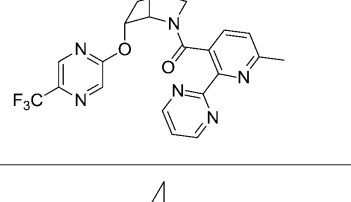
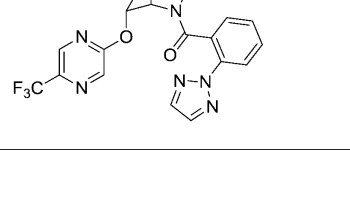
392		(3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
393		(3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
394		(3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
395		(3'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
396		(3-플루오로-4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
397		(3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

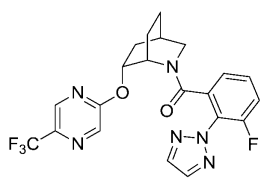
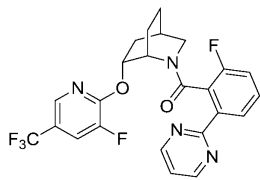
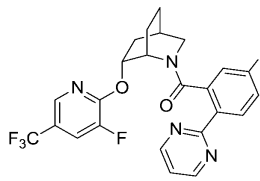
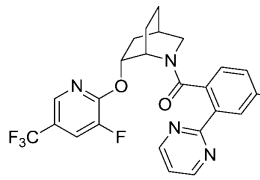
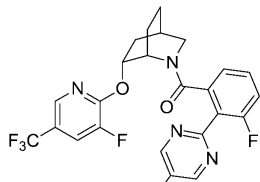
398		(3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
399		(5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
400		(6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
401		(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
402		(5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
403		(4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

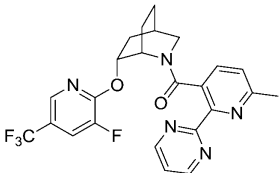
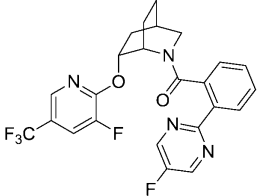
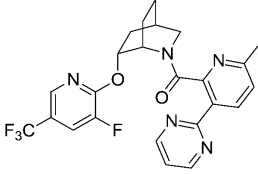
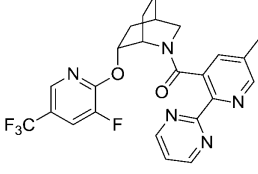
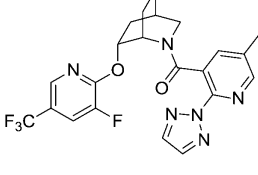
404		(3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
405		(2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
406		(5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
407		(6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
408		(6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
409		(5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

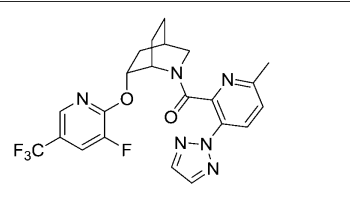
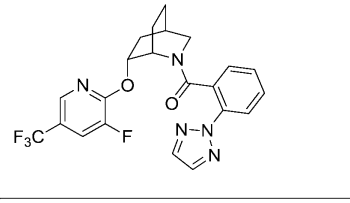
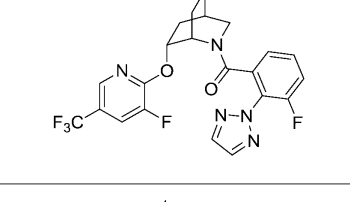
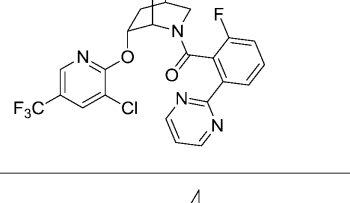
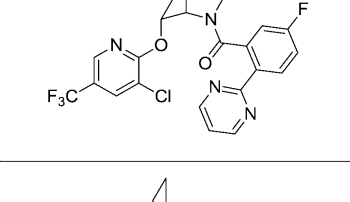
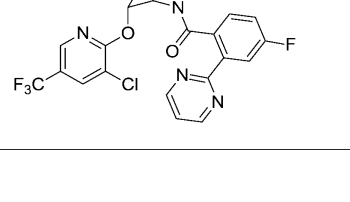
410		(4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
411		(3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
412		(2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
413		((1S,4S,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
414		((1S,4S,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
415		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

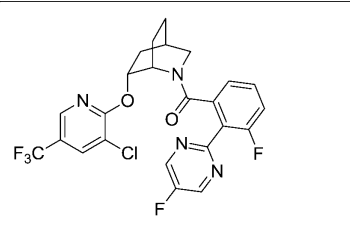
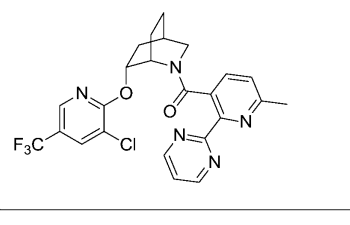
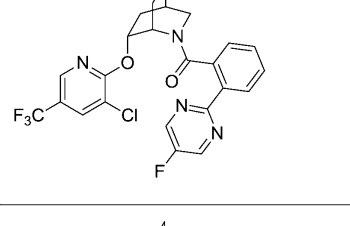
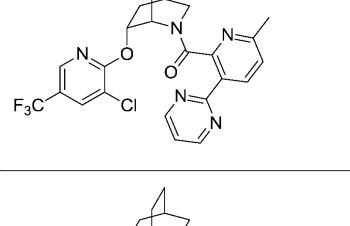
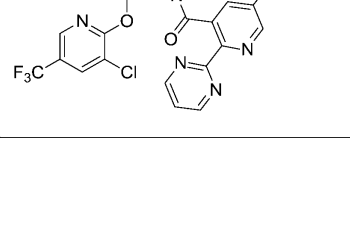
416		((1S,4S,6R)-6-((5- (다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸- 2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
417		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3- 일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
418		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
419		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
420		(2-플루오로-6-(피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
421		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3- 일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

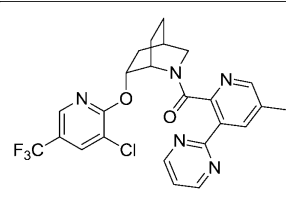
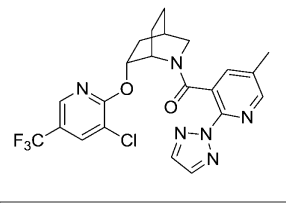
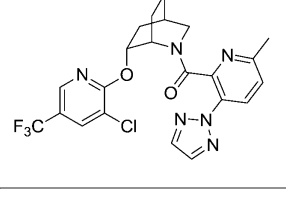
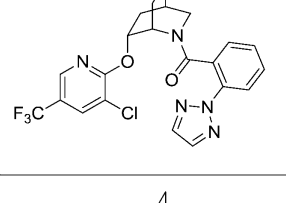
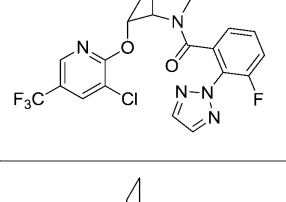
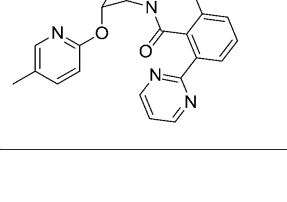
422		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
423		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
424		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
425		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
426		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
427		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

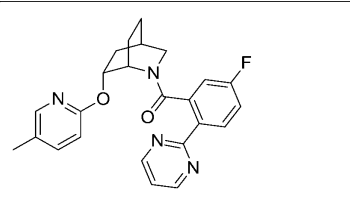
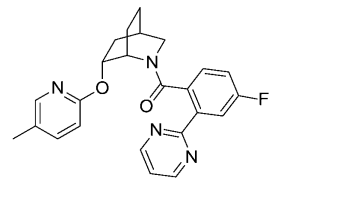
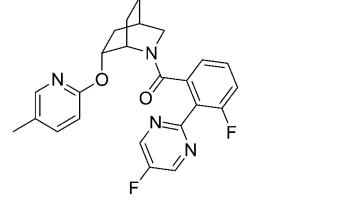
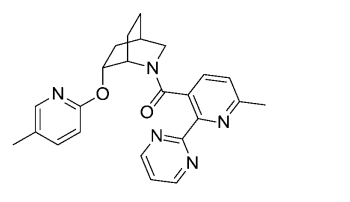
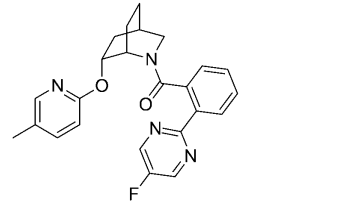
428		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
429		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올
430		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
431		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
432		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올

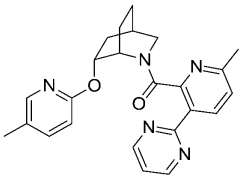
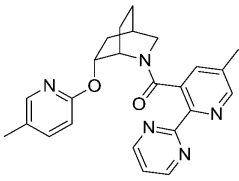
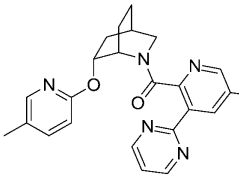
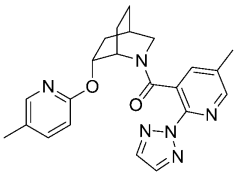
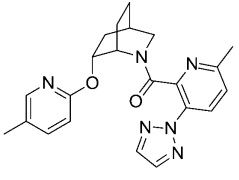
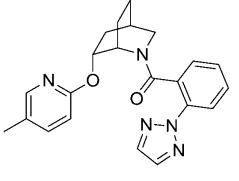
433		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
434		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
435		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
436		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
437		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온

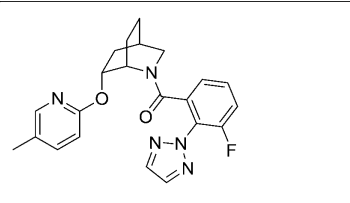
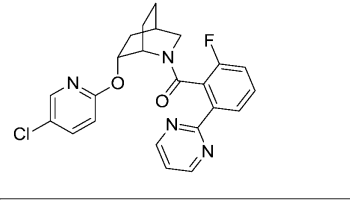
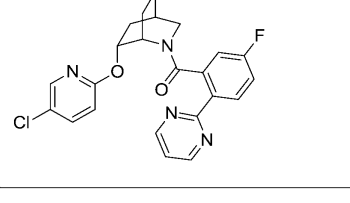
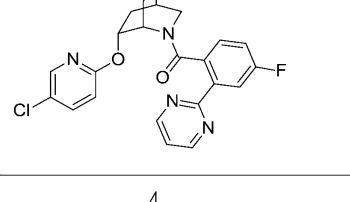
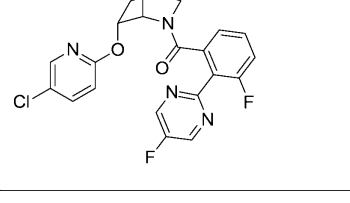
438		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
439		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
440		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
441		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
442		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
443		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

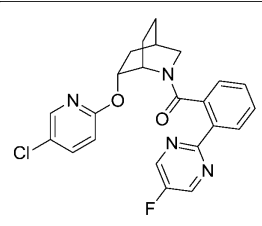
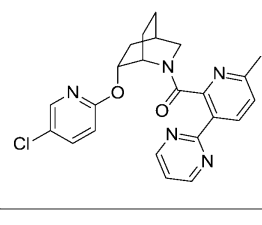
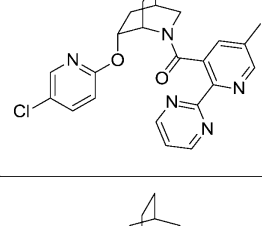
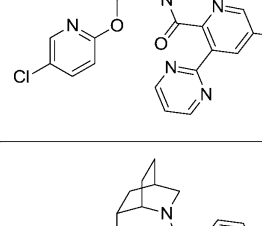
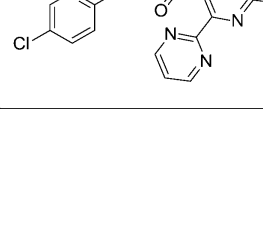
444		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
445		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
446		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
447		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
448		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온

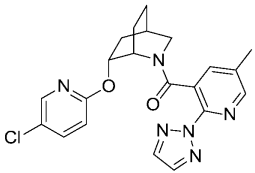
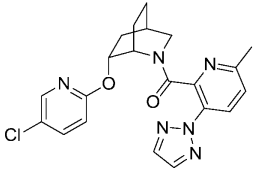
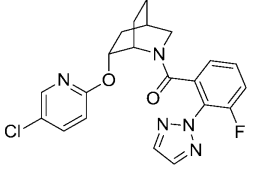
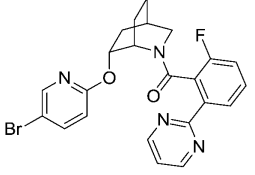
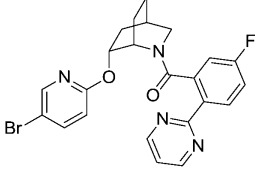
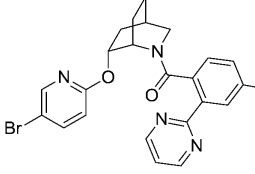
449		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
450		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
451		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
452		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
453		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
454		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

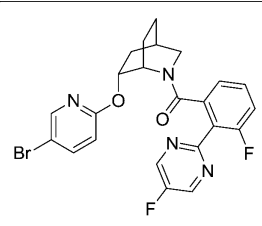
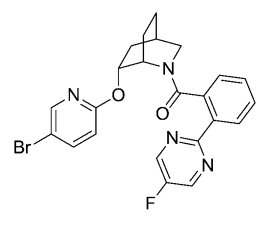
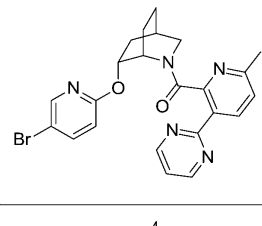
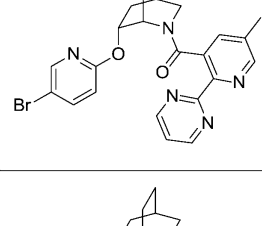
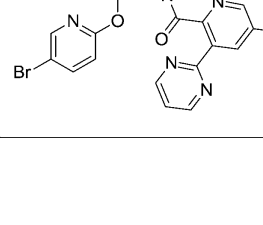
455		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
456		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
457		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
458		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
459		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

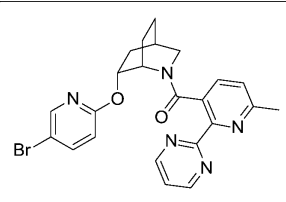
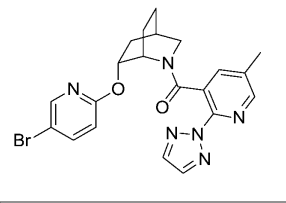
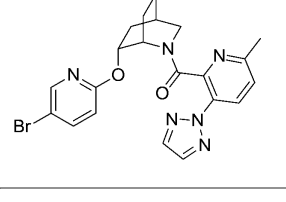
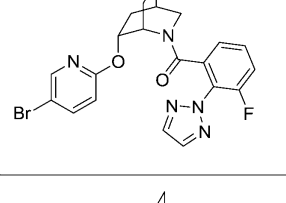
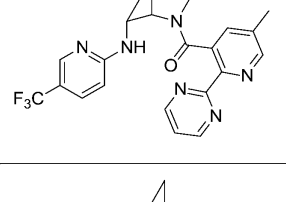
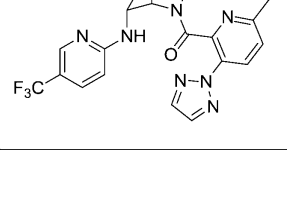
460		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
461		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
462		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
463		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
464		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
465		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

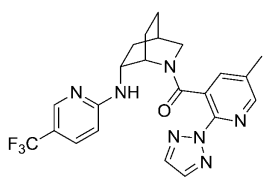
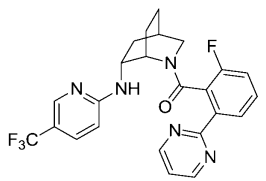
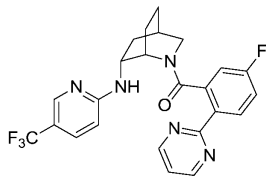
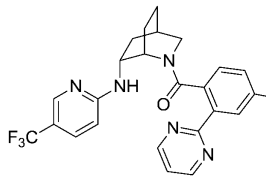
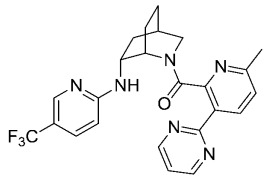
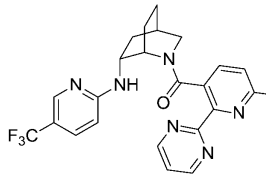
466		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
467		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
468		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
469		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
470		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온

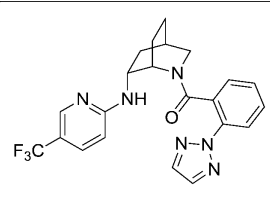
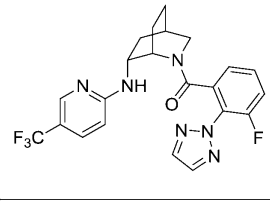
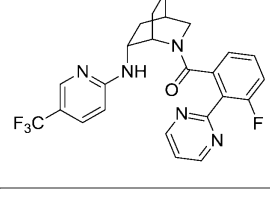
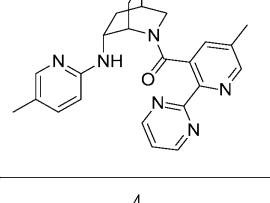
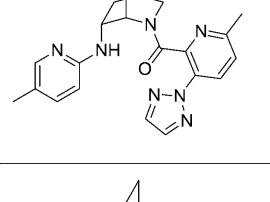
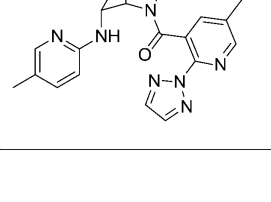
471		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
472		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
473		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
474		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
475		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온

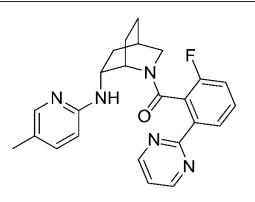
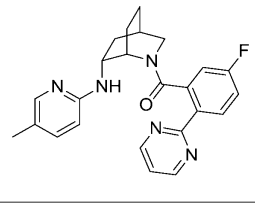
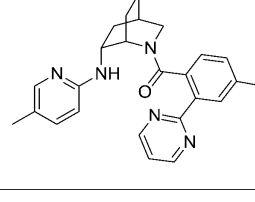
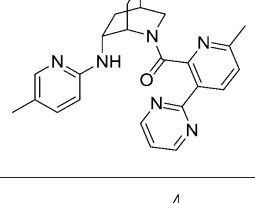
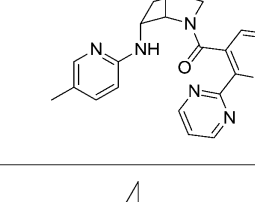
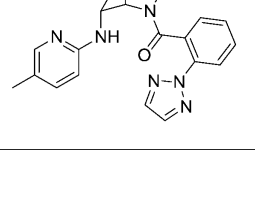
476		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
477		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
478		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
479		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
480		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
481		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

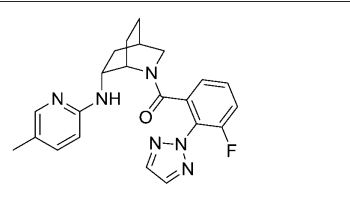
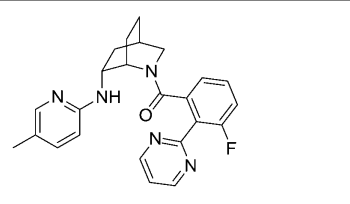
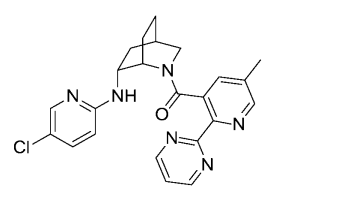
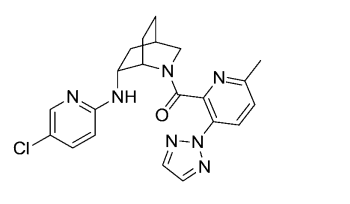
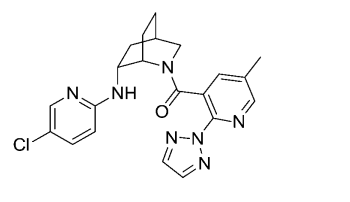
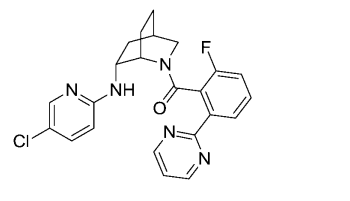
482		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
483		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
484		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
485		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
486		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

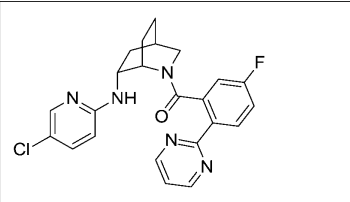
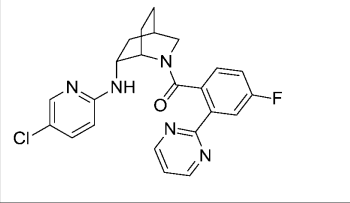
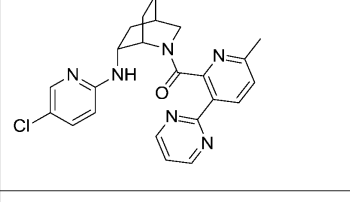
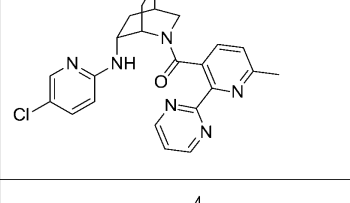
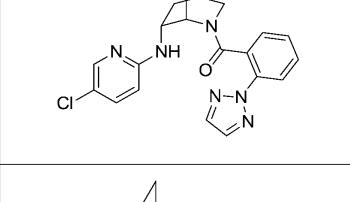
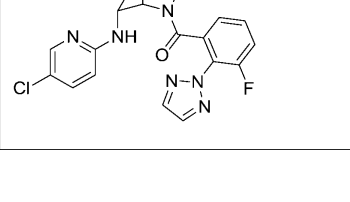
487		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
488		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
489		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
490		((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
491		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
492		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

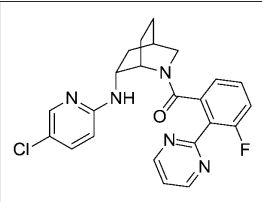
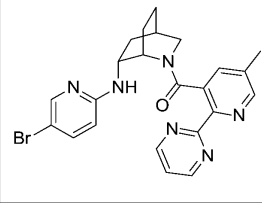
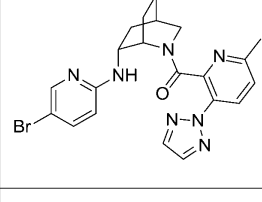
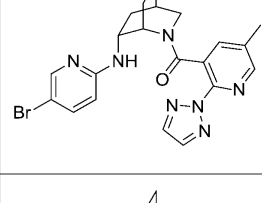
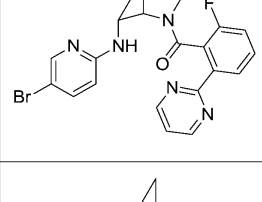
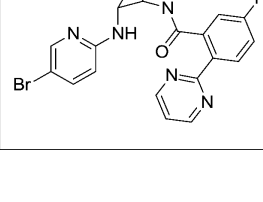
493		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
494		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
495		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
496		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
497		(6-메틸-3-(2,3-triazol-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
498		(6-메틸-2-(2,3-triazol-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

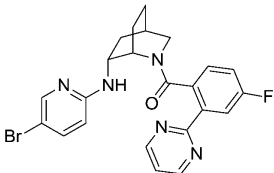
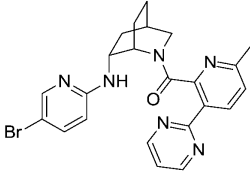
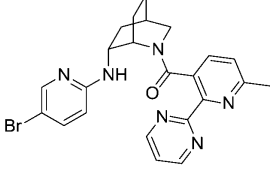
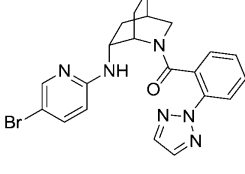
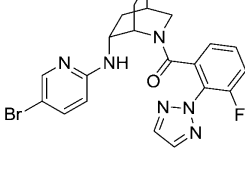
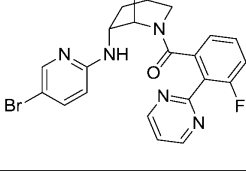
499		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
500		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
501		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
502		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
503		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
504		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올

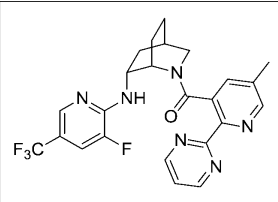
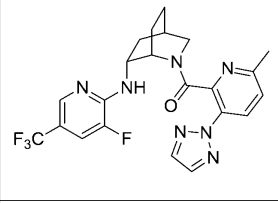
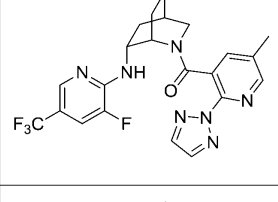
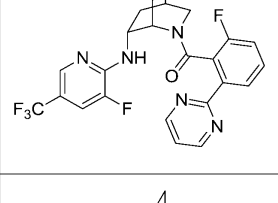
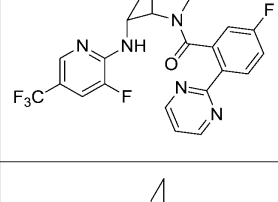
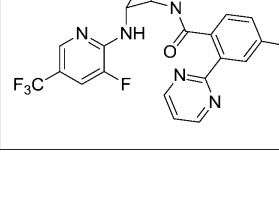
505		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
506		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
507		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
508		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
509		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
510		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

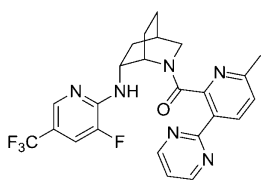
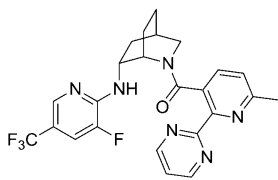
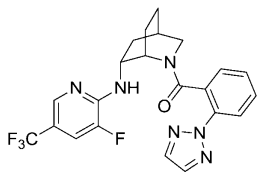
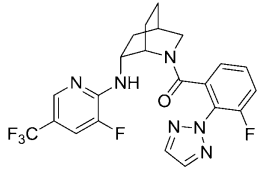
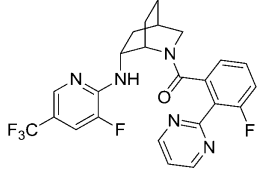
511		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
512		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
513		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
514		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
515		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
516		((1S,4R,6R)-6-(5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

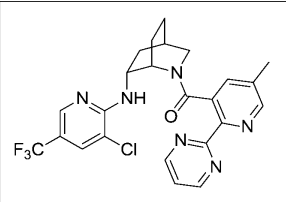
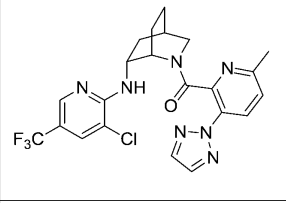
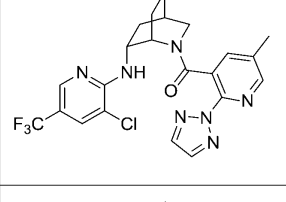
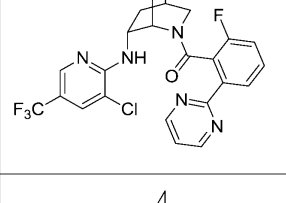
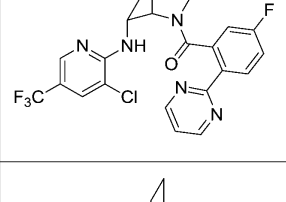
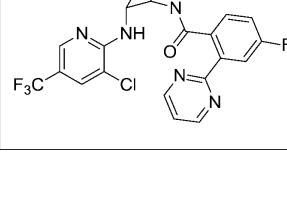
517		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
518		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
519		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
520		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
521		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
522		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

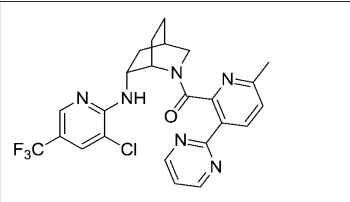
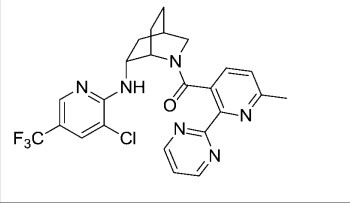
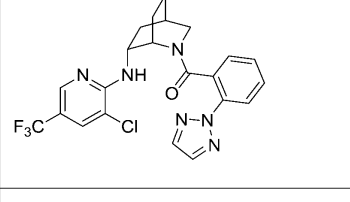
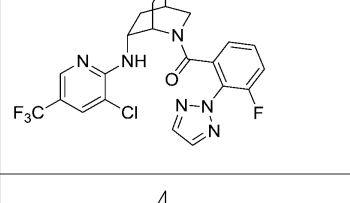
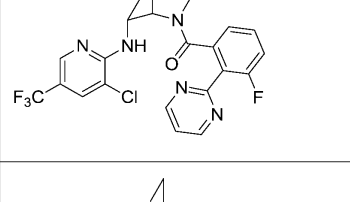
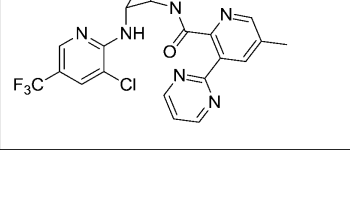
523		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
524		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
525		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
526		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
527		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
528		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

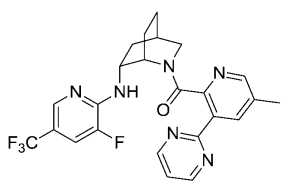
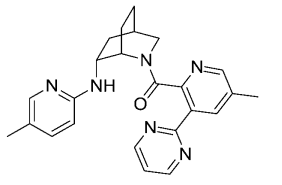
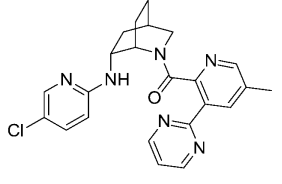
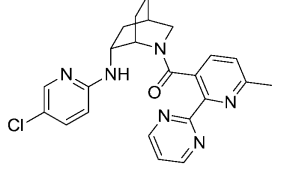
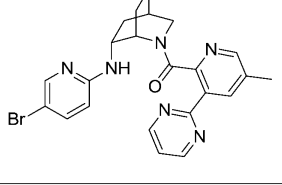
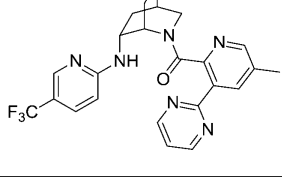
529		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
530		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
531		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
532		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
533		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온
534		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

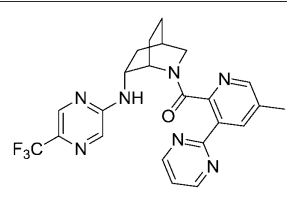
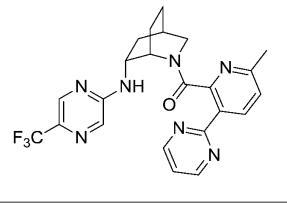
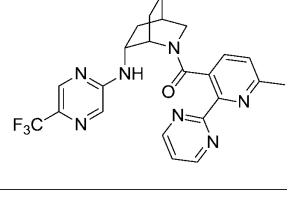
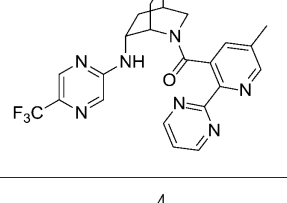
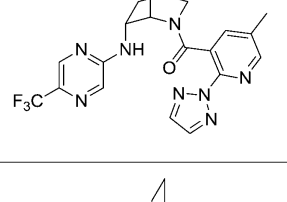
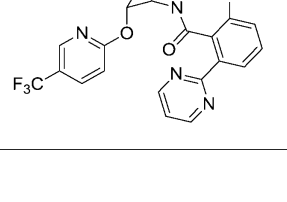
535		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
536		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
537		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
538		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
539		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
540		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

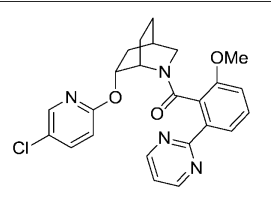
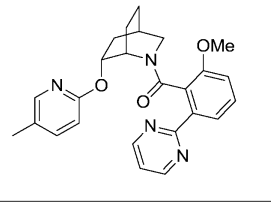
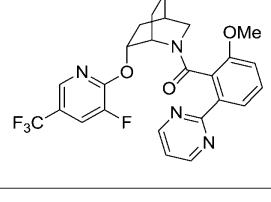
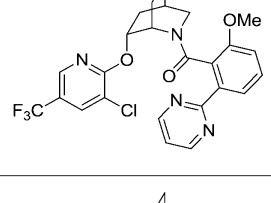
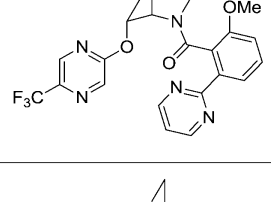
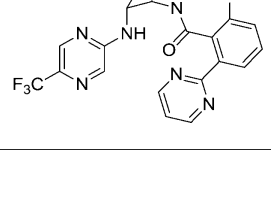
541		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
542		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
543		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
544		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
545		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

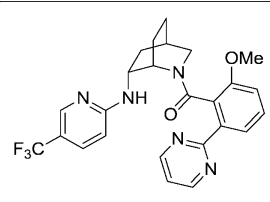
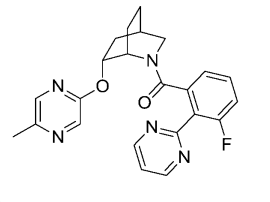
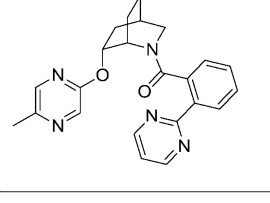
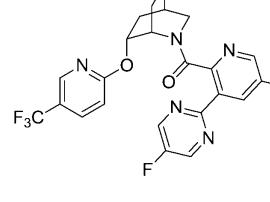
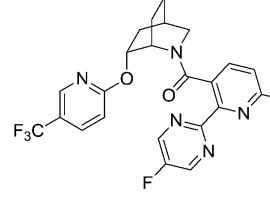
546		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
547		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
548		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
549		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
550		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
551		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

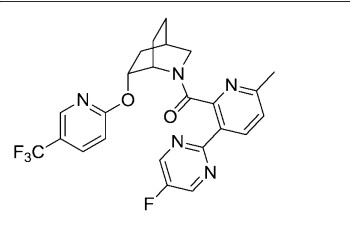
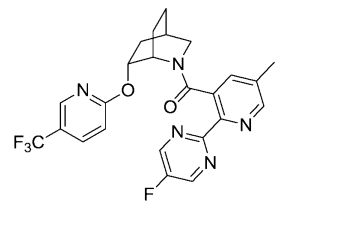
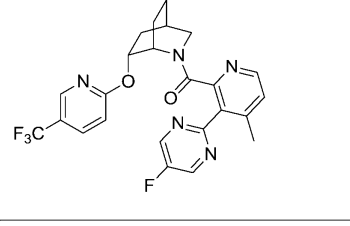
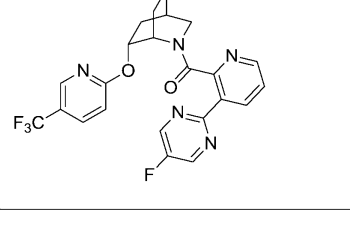
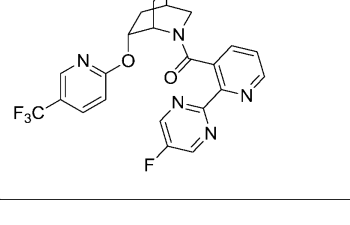
552		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
553		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
554		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
555		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
556		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
557		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

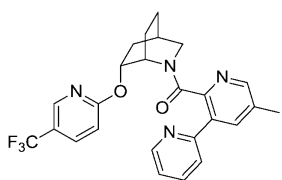
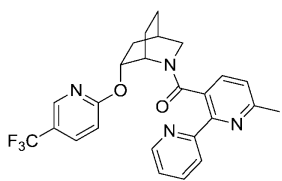
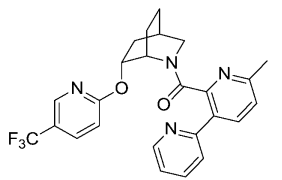
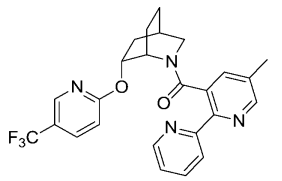
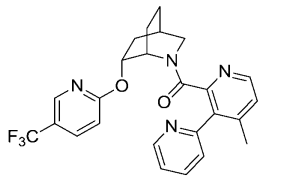
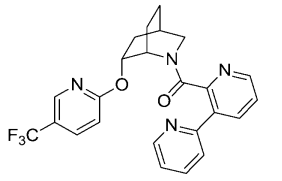
558		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
559		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
560		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
561		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
562		((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
563		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

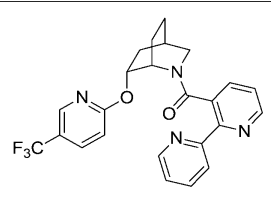
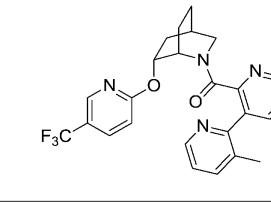
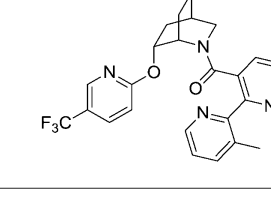
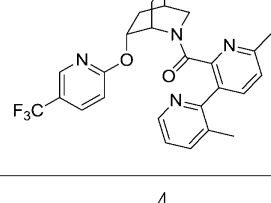
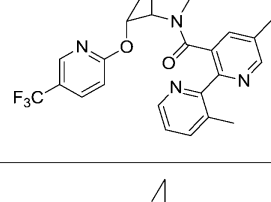
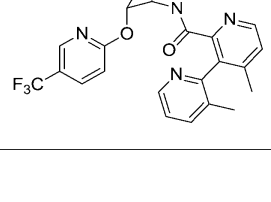
564		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
565		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
566		(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
567		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
568		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
569		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

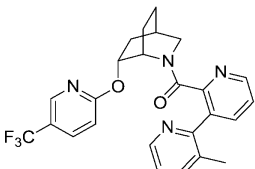
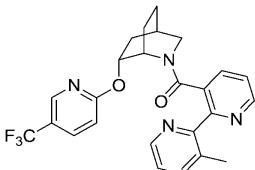
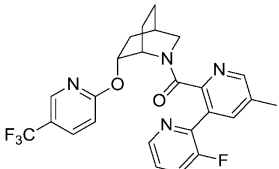
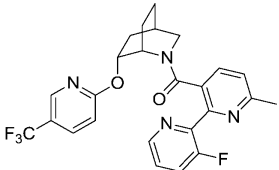
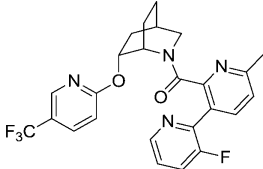
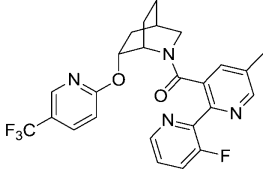
570		((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
571		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
572		((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
573		((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
574		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
575		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

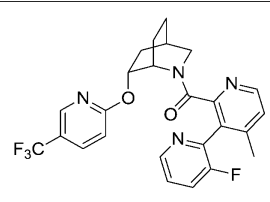
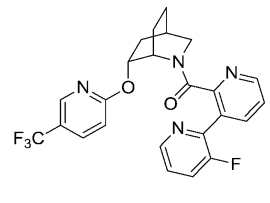
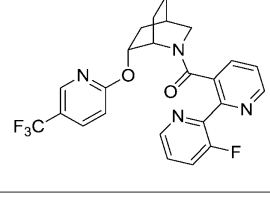
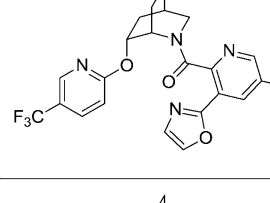
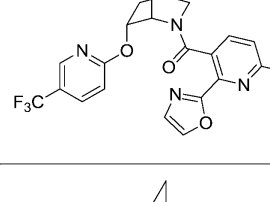
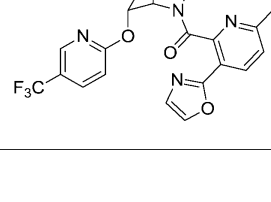
576		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
577		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
578		((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
579		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
580		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

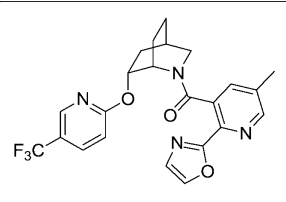
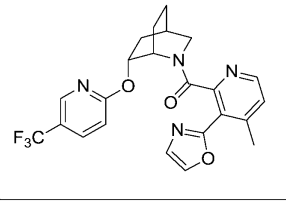
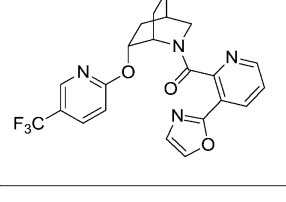
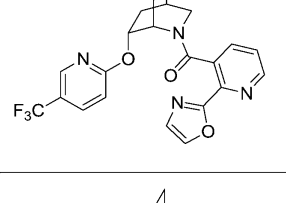
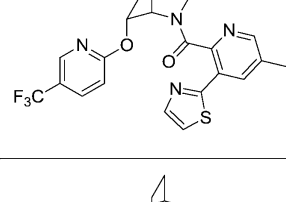
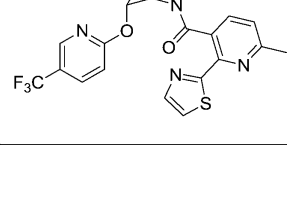
581		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
582		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
583		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
584		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
585		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

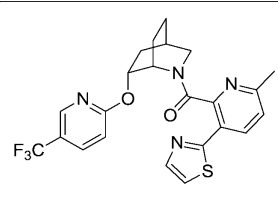
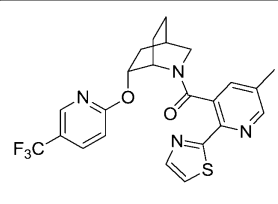
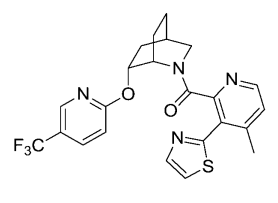
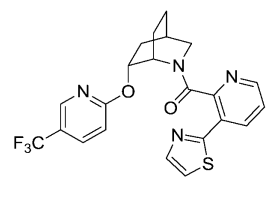
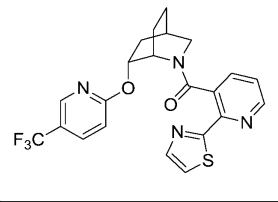
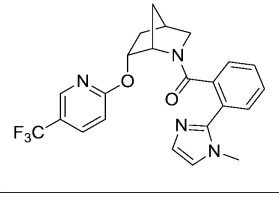
586		(5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
587		(6'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
588		(6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
589		(5'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
590		(4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
591		[2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

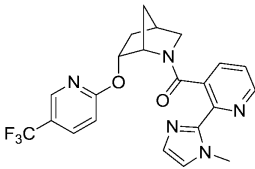
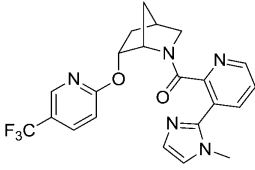
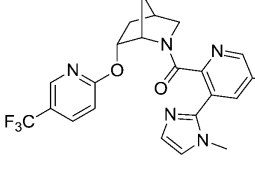
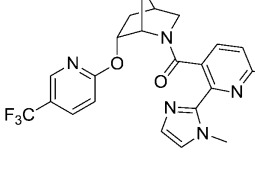
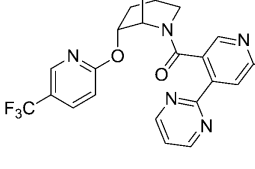
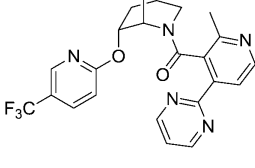
592		[2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
593		(3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
594		(3',6-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
595		(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
596		(3',5-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
597		(3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

598		(3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
599		(3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
600		(3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
601		(3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
602		(3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
603		(3'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

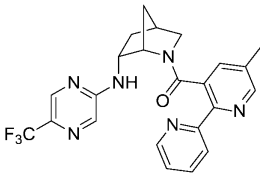
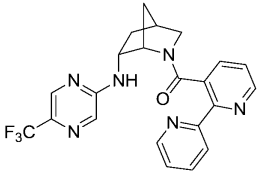
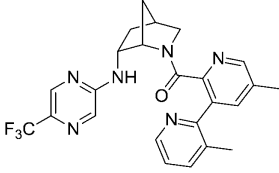
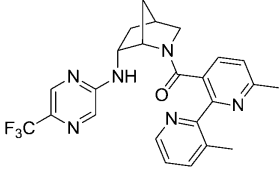
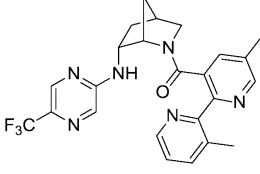
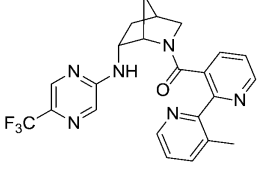
604		(3-플루오로-4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
605		(3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
606		(3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
607		(5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
608		(6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
609		(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

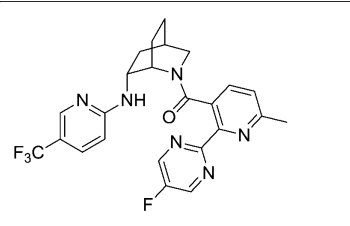
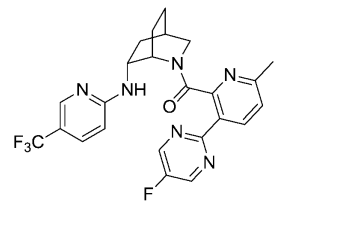
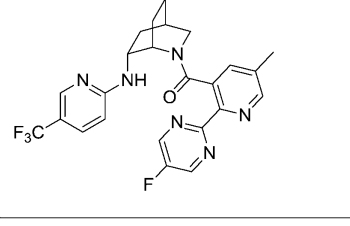
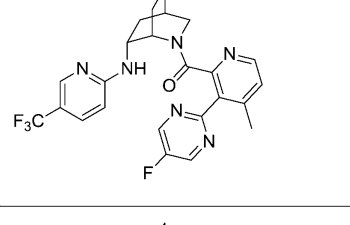
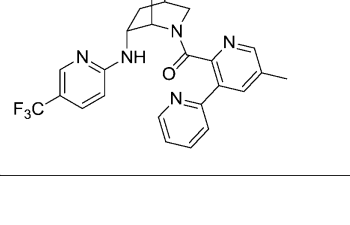
610		(5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
611		(4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
612		(3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
613		(2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
614		(5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
615		(6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

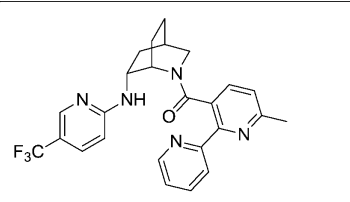
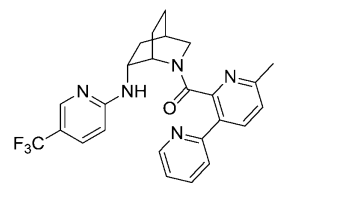
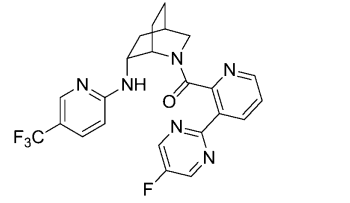
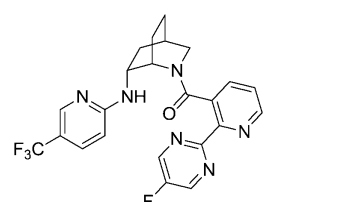
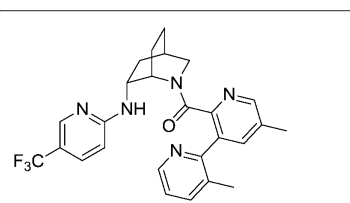
616		(6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
617		(5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
618		(4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
619		(3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
620		(2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
621		(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

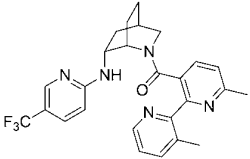
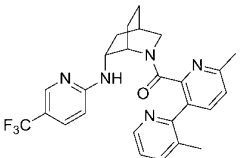
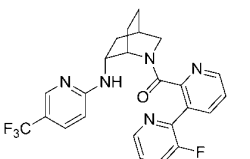
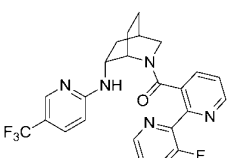
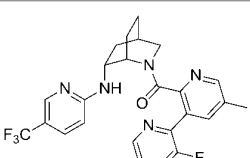
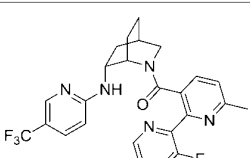
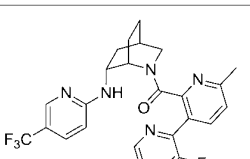
622		(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
623		(3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
624		(5-메틸-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
625		(6-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
626		(6-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
627		(2-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

628		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
629		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
630		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
631		(5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
632		(6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올

633		(5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
634		[2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
635		(3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
636		(3',6'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
637		(3',5'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
638		(3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

644		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
645		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
646		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
647		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
648		(5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

649		(6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
650		(6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
651		(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
652		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
653		(3,5'-다이에틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

654		(3',6'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
655		(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
656		(3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
657		(3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
658		(3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
659		(3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
660		(3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제학적 조성물로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태가 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 폐양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인 약제학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 의학적 상태가 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인 약제학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태가 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제.

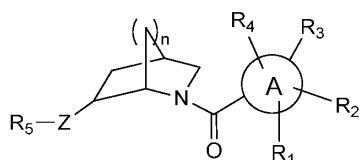
청구항 43

제42항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 의학적 상태가 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인 약제.

청구항 44

화학식 IA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 IA]



상기 식에서,

고리 A는 푸라닐, 티아졸릴, 이미다조티아졸릴 및 피라지닐로부터 선택되는 헤테로아릴 고리이고;

R₁은 H, C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이며, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

R₂는 H, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알콕시 또는 할로이며;

Z는 NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-CH₂-사이클로프로필, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ 또는 O이고;

R₃는 H, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이며, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

R₄는 H 또는 C₁₋₁₂알킬이거나;

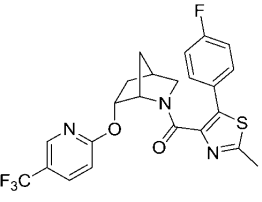
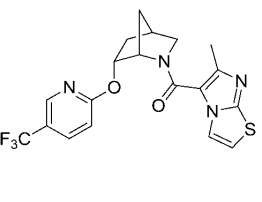
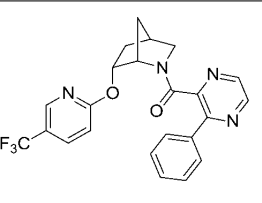
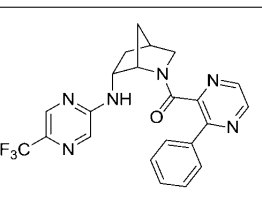
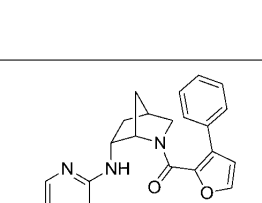
R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R₅는 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐은 할로, C₁₋₁₂알콕시, 하이드록시메틸 또는 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

n은 1 또는 2이다.

청구항 45

하기로부터 선택되는 화합물:

5		(R/S)-(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
6		(R/S)-(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
93		(3-페닐피라진-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
205		(3-페닐피라진-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
207		(3-페닐푸란-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는, 2013년 3월 13일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 61/780,378호의 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 치환된 2-아자바이사이클릭 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 이들을 제조하는 방법, 및 오렉

신 수용체 활성화에 의해 매개되는 병태 (disease state), 장애 및 증상의 치료를 위해 오렉신 수용체의 조절에 이들을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 오렉신/히포크레틴 신호전달은 2개의 수용체 및 2개의 펩티드 작용제에 의해 매개된다. 펩티드 (오렉신-A 및 오렉신-B)는 동일한 유전자, 프리-프로 (pre-pro) 오렉신의 분해산물이다. 중추신경계에서, 프리-프로 오렉신을 생성하는 뉴런은 뇌궁주위핵, 등쪽 시상하부 및 외측 시상하부에서만 발견된다 (문헌 [Peyron et al., 1998, *J. Neurosci.* 18: 9996-10015]). 이들 부위 내의 오렉신성 (orexinergic) 세포는 후각 망울에 부리 모양으로, 그리고 척수에 꼬리 모양으로 퍼져 있는 많은 뇌의 영역으로 투사된다 (문헌 [Van den Pol, 1999, *J. Neurosci.* 19: 3171-3182]).
- [0005] 오렉신은 오렉신-1 수용체 및 오렉신-2 수용체로 명명되는 2개의 고친화성 수용체에 결합한다. 오렉신-1 수용체와 오렉신-2 수용체는 서로 64%보다 큰 아미노산 서열 동일성을 공유하는 G 단백질 결합된 7회 막관통형 수용체이다. 양쪽의 수용체는 일반적으로 흥분성을 나타내며, 오렉신에 의해 유도된 수용체 활성화에 대한 통상적인 세포 반응은 세포내 칼슘을 증가시킨다. 오솔로그 간의 상동성은 높으며, 약리학적 차이는 알려져 있지 않다. 오렉신-A 및 -B는 통상 오렉신-2 수용체에 대해서는 동일한 리간드인 것으로 간주되지만, 오렉신-B는 오렉신-1 수용체에서는 오렉신-A보다 5배 내지 100배 약한 리간드인 것으로 여겨진다 (문헌 [Sakurai et al., 1998, *Cell* 92: 573-585; Ammoun et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305: 507-514]).
- [0006] 많은 뇌의 영역은 오렉신-1 또는 오렉신-2 수용체의 적절한 선택적 발현을 나타낸다 (문헌 [Marcus et al., 2001, *J. Comp Neurol.* 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, *FEBS Letters*, 438, 71-75]). 오렉신-1 수용체는 변연계 (분계선조 침대핵 및 편도체), 대상 피질 및 청반핵의 노르아드레날린작동성 뉴런에 대하여 선택적이다. 역으로, 오렉신-2 수용체는 각성 촉진에 중요한 역할을 하는 조면유두체핵의 히스타민성 뉴런; 실방핵 뉴런 및 팔결핵의 거의 배타적인 오렉신 수용체이다. 배측 봉선 (dorsal raphe), 복측 피개 영역 또는 전두엽 전부 피질 (prefrontal cortex)과 같은 다른 뇌 영역에서, 두 가지의 수용체가 발현된다.
- [0007] 오렉신 수용체를 발현하는 세포뿐만 아니라, 오렉신을 생성하는 세포의 넓은 CNS 분포도 섭식 및 대사, 각성-수면 조절, 교감 신경 활성화 및 스트레스 반응을 비롯한 많은 생리적 기능에 대한 오렉신의 관여를 시사한다 (문헌 [de Lecea, 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 15-24; Kukkonen, 2013, *Am J. Physiol. Cell Physiol.*, 304, C2-C32]). 오렉신은 또한 섭식 및 약물 남용과 관련된 동기 및 보상을 조절하는데 중요한 역할을 한다 (문헌 [Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121]).
- [0008] 오렉신 시스템이 중요한 각성 조절제이라는 여러 증거들이 제시되어 있다. 오렉신을 뇌실내 투여한 설치류는 각성 상태로 더 많은 시간을 보낸다 (문헌 [Piper et al., 2000, *J. Neurosci.* 12: 726-730]). 각성에 대한 오렉신 매개 효과는 조면유두체핵의 히스타민성 뉴런으로의 오렉신 뉴런 투사와 관련되어 있다 (문헌 [Yamanaka et al., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 290: 1237-1245]). 프리-프로 오렉신 유전자가 녹아웃되거나, 식욕증진 (orexigenic) 뉴런이 사멸된 설치류는 기면증과 유사한 수면-각성 주기 변화를 나타낸다 (문헌 [Chemelli et al., 1999, *Cell* 98: 437-451; Hara et al., 2001, *Neuron* 30: 345-354]). 기면증의 개 모델은 돌연변이 또는 비작용성 오렉신-2 수용체를 갖는 것으로 나타났다 (문헌 [Lin et al., 1999, *Cell* 98: 365-376]). 수면 촉진 요법의 표적으로서의 오렉신 신호전달은 인간 기면증 환자의 오렉신 레벨 감소 및 오렉신성 뉴런 손실 (문헌 [Mignot et al., 2001, *Am. J. Hum. Genet.* 68: 686-699; Minot & Thorsby, 2001, *New England J. Med.* 344: 692]), 또는 드물게는 오렉신-2 유전자의 돌연변이 (문헌 [Peyron et al., 2000, *Nature Med.* 6: 991-997])의 연구결과에 의해 더욱더 임상적으로 확증되었다. 따라서, 수면-각성 주기 장애는 오렉신-2 수용체 조절 작용의 적절한 표적이다. 오렉신-2 수용체 매개 과정을 상향 조절하는 작용제 또는 다른 조절제에 의해 치료될 수 있는 수면-각성 장애의 예로는 기면증, 시차증 (졸음), 및 우울증 등의 신경 장애에 의한 수면 장애를 들 수 있다. 오렉신-2 수용체 매개 과정을 하향 조절하는 길항제 또는 다른 조절제에 의해 치료될 수 있는 장애의 예로는 불면증, 하지 불안 증후군, 시차증 (각성), 및 조증, 정신분열증, 통증 증후군 등과 같은 신경 장애에 의한 수면 장애를 들 수 있다.
- [0009] 약물 의존증과 관련된 보상 경로에 있어서의 오렉신 신호전달의 명백한 관여를 입증하는 증거가 축적되어 왔다 (문헌 [Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121]). 오렉신성 뉴런은 보상 처리에 관여하는 복측 피개 영역 및 다른 뇌 영역으로 투사된다. 오렉신 리간드는 보상 행동을 매개하며, 중독에 대한 다양한 전임상 모델에서의 선택적 오렉신-1 수용체 길항제에 의한 이들 작용의 길항은 이들 작용이 오렉신-1 수용체를 통해 매개된다는 것을 암시한다. 특히, 선택적 오렉신-1 길항제는 유발된 모르핀 금단 (문헌 [Sharf et

al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183]) 및 니코틴 자가 투여 (문헌 [Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105, 19480-19485])를 약화시키는 것 이외에도, 모르핀 조건 장소 선호도 (morphine conditioned place preference) 및 재발 (문헌 [Harris et al., 2005, *Nature*, 437, 556-559; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et al., 2007, *Behav Brain Res*, 183, 43-51]), 스트레스 유발성 코카인 재발 (stress-induced cocaine reinstatement), 코카인 유도성 행동 및 시냅스 가소성 (문헌 [Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601]), 및 에탄올 섭취 및 큐 및 스트레스 유발성 재발 (문헌 [Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759])을 약화시킨다. 또 하나의 최근 연구에서도, OX2R의 역할이 제시되어 있다 (문헌 [Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203]).

[0010] 더욱 복잡한 정서 행동에서의 오렉신의 역할도 새로 나타나고 있다 (문헌 [Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161]). 패닉 장애 및 외상 후 스트레스 장애를 앓고 있는 환자에 있어서의 오렉신 레벨 변화는 수면 발작 환자에서 불안 행동의 유병률을 변화시키는 것으로 지적되어 왔다 (문헌 [Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001-1007]). 인간에게 패닉을 일으키고 패닉의 동물 모델로서 사용되는 락테이트 주입 또는 급성 과탄산증은 뇌궁 주위 시상하부의 오렉신 뉴런을 활성화시킨다. 이러한 활성화는 사회적 상호 작용 시험 또는 오픈 필드 시험에 있어서의 불안과 상관관계가 있다. siRNA 또는 선택적 오렉신-1 수용체 길항제에 의한 오렉신 신호전달의 차단은 락테이트에 대한 패닉 유사 반응을 약화시킨다 (문헌 [Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115]; 문헌 [Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922]).

[0011] 오렉신의 뇌척수액 (CSF) 레벨은 우울증 또는 자살 기도 환자에서 저하되며, 오렉신 레벨은 질환 중증도와 역상 상관관계가 있다 (문헌 [Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579]; 문헌 [Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*, 54, 96-104]). 마우스에서의 편도체의 오렉신-1 수용체 mRNA와 강제 수영 시험에서의 우울 행동 간의 양의 상관관계가 보고되어 있다 (문헌 [Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94]).

[0012] 오렉신은 또한 뇌 도파민계와 상호작용한다. 마우스에서의 오렉신의 뇌실내 주입은 자발 운동, 몸단장 및 상동 증을 향진시키며; 이러한 행동 작용은 D2 도파민 수용체 길항제의 투여에 의해 회복된다 (문헌 [Nakamura et al., 2000, *Brain Res.* 873: 181-187]). 따라서, 오렉신 수용체 조절제, 예를 들어 긴장증을 치료하는 작용제 또는 상향조절제, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 불안, 섭망 및 치매를 치료하는 길항제 또는 하향조절제가 다양한 신경 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0013] 오렉신 및 이의 수용체는 장 신경계의 근육층신경절기 및 점막밑신경절기에서 관찰되어 있으며, 여기서 오렉신은 시험관 내에서 운동성을 증가시키고 (문헌 [Kirchgesner & Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951]), 시험관 내에서 위산 분비를 자극하는 것으로 보인다 (문헌 [Takahashi et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623-627]). 소화관에서의 오렉신 효과는 미주 신경을 통한 투사에 의해 촉진될 수 있는데 (상기 문헌 [van den Pol, 1999]), 이는 미주 신경 절제술 또는 아트로핀이 위산 분비에서의 오렉신의 뇌실내 주입의 효과를 막기 때문이다 (상기 문헌 [Takahashi et al., 1999]). 따라서, 오렉신 수용체 길항제 또는 오렉신 수용체 매개 시스템의 다른 하향조절제는 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사 및 위식도 역류에 대한 유망한 치료제이다.

[0014] 체중은 또한 식욕 및 대사의 오렉신 매개 조절에 의해 영향을 받을 수 있다. 대사 및 식욕에서의 오렉신의 몇몇 효과가 소화관에서 매개될 수 있으며, 여기서, 언급된 바와 같이, 오렉신은 위운동 및 위산 분비를 변경시킨다. 따라서, 오렉신 길항제는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 증상, 예컨대 인슐린 내성/II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염의 치료에 유용할 것 같다. 역으로, 오렉신 작용제는 체중미달 및 관련 증상, 예컨대 저혈압, 느린맥, 무월경 및 관련 불임증 및 섭식 장애, 예컨대 식욕부진 및 폭식증의 치료에 유용할 것 같다.

[0015] 뇌실내 투여된 오렉신은 자유롭게 이동하는 (깨어 있는) 동물 (문헌 [Samson et al., 1999, *Brain Res.* 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, *Am. J. Physiol.* 277: R1780-R1785])에서 평균동맥압 및 심박동수를 증가시키는 것으로 보이며, 우레탄 마취된 동물 (문헌 [Chen et al., 2000, *Am. J. Physiol.* 278: R692-R697])에서 유사한 결과를 나타내었다. 따라서, 오렉신 수용체 작용제는 이와 관련된 저혈압, 느린맥 및 심부전의 치료에 대한 후보물질일 수 있으며, 한편, 오렉신 수용체 길항제는 고혈압, 빈맥 및 다른 부정맥, 협심증 및 급성 심부전의 치료에 유용할 수 있다.

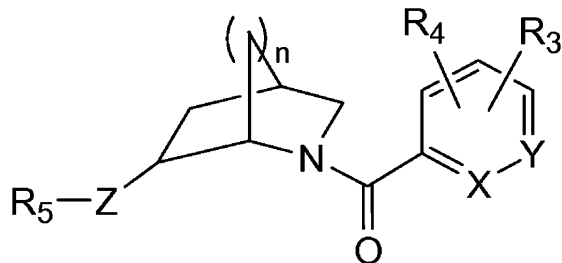
[0016] 상기 논의로부터, 오렉신 수용체 조절제의 조절제의 동정은 이들 수용체 시스템을 통해 매개되는 다양한 장애의

치료를 위한 치료제의 개발에 있어서 매우 유리할 것임을 알 수 있다.

발명의 내용

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, X는 N 또는 CR₁이고; Y는 N 또는 CR₂이며; R₁은 H, 알콕시, 할로, 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; R₂는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이고; Z는 NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-CH₂-사이클로프로필, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ 또는 O이며; R₃는 H, 알킬, 알콕시, 할로, 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; R₄는 H 또는 알킬이거나; R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고; R₅는 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐이며, 여기서 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐은 할로, 알콕시, 하이드록시메틸 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 기로 임의로 치환되고; n은 1 또는 2이다. 또한 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 기재되어 있다.

화학식 I의 화합물의 제조 방법도 기재되어 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 사용하는 방법도 본 발명의 범주 내에 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 일 실시 형태, 실시예 13의 40% 확률 수준으로 나타낸 오크 리지 서멀 타원체 플롯 프로그램 (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program (ORTEP))을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 일 실시 형태, 실시예 14의 40% 확률 수준으로 나타낸 ORTEP를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 하기 용어 해설 최종 실시예를 비롯하여, 하기 설명을 참조함으로써 더욱 충분히 이해될 수 있다.

용어 "알킬"은 채의 탄소 원자수가 1 내지 12인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알킬기는 C₁-C₆ 알킬기이다. 일부 실시 형태에서, 알킬기는 C₁-C₄ 알킬기이다. 알킬기의 예로는 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 (tBu), 펜틸, 아이소펜틸, tert-펜틸, 헥실, 아이소헥실, 및 당해 기술분야에 있어서의 통상의 기술 및 본 명세서에 주어진 교시내용을 고려하여, 상술한 예 중 어느 하나와 동등한 것으로 간주되는 기를 들 수 있다. 본 발명의 알킬기는 예를 들어, 할로젠 원자로 치환될 수 있다. 하나의 예시적인 치환기는 플루오로이다. 본 발명의 바람직한 치환된 알킬기로는 트라이할로젠화 알킬기, 예컨대 트라이플루오로메틸기가 포함된다.

본 발명의 알킬기는 또한 "사이클로알킬" 부분을 지칭할 수 있다. 사이클로알킬은 탄소 원자수가 3 내지 7인 모노사이클릭, 비방향족 탄화수소를 말한다. 사이클로알킬기의 예로는 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로

부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸 등을 들 수 있다.

[0026] 용어 "알콕시"는 알킬기를 분자의 나머지 부분에 연결하는 말단 산소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알콕시기는 C_1-C_6 알콕시기이다. 일부 실시 형태에서, 알콕시기는 C_1-C_4 알콕시기이다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시 등을 포함한다.

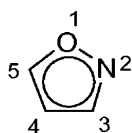
[0027] 용어 "아릴 고리"는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 고리 구조를 나타낸다. 아릴 고리는 고리 내의 탄소 원자수가 6 또는 10일 수 있다.

[0028] 용어 "할로젠"은 염소, 불소, 브롬, 또는 요오드를 나타낸다. 용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 요오도를 나타낸다.

[0029] 용어 "헤테로아릴 고리"는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 4개 이하의 헤테로원자뿐만 아니라, 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리 구조를 나타낸다. 헤테로아릴 고리는 총 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자를 포함할 수 있다.

[0030] 용어 "아이속사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:

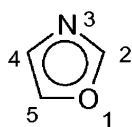
[0031] 용어 "아이속사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0032]

[0033] 아이속사졸릴 부분은 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 아이속사졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

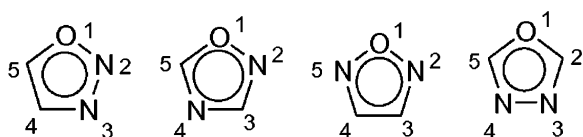
[0034] 용어 "옥사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0035]

[0036] 옥사졸릴 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

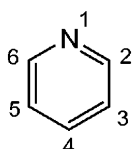
[0037] 용어 "옥사다이하졸릴"은 1,2,3-옥사다이하졸, 1,2,4-옥사다이하졸, 1,2,5-옥사다이하졸 또는 1,3,4-옥사다이하졸 부분을 나타낸다:



[0038]

[0039] 옥사다이하졸릴 부분은 탄소 또는 질소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, "옥사다이하졸릴"기는 알킬기 또는 할로기, 바람직하게는 메틸기로 치환될 수 있다.

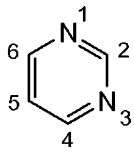
[0040] 용어 "피리딜"은 하기 부분을 나타낸다:



[0041]

[0042] 피리딜 부분은 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

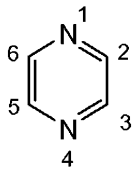
[0043] 용어 "피리미디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0044]

[0045] 피리미디닐 부분은 2-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 본 발명의 "피리미디닐"기는 할로젠, 예를 들어 플루오로, 또는 알킬, 예를 들어 메틸로 치환될 수 있다.

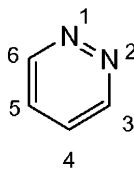
[0046] 용어 "피라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0047]

[0048] 피라지닐 부분은 2-, 3-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

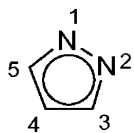
[0049] 용어 "피리다지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0050]

[0051] 피리다지닐 부분은 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

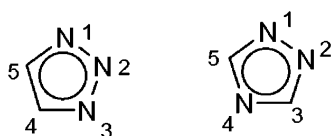
[0052] 용어 "피라졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0053]

[0054] 피라졸릴 부분은 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 피라졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

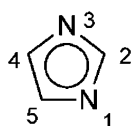
[0055] 용어 "트라이아졸릴"은 1,2,3-트라이아졸 또는 1,2,4-트라이아졸 부분을 나타낸다:



[0056]

[0057] 트라이아졸릴 부분은 이들의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0058] 용어 "이미다졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:

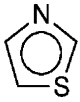


[0059]

[0060] 이미다졸릴 부분은 2-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해서나, N-1 질소 원자를 통해 부착될 수

있다. 본 발명의 이미다졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

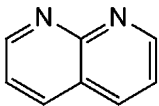
[0061] 용어 "티아졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0062]

[0063] 티아졸릴 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 티아졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

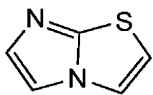
[0064] 용어 "나프티리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0065]

[0066] 나프티리디닐 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 나프티리디닐기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기, 또는 할로기로 임의로 치환될 수 있다.

[0067] 용어 "이미다조티아졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0068]

[0069] 이미다조티아졸릴 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 이미다조티아졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

[0070] "약제학적으로 허용가능한"은 동물, 특히 인간에서 사용하기 위한, 연방 또는 주정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 대응 기관, 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 언급된 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것을 의미한다.

[0071] "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고, 모 화합물의 원하는 약리 활성을 지니는 본 발명의 화합물의 염을 말한다. 특히, 이러한 염은 비독성 염이며, 무기 또는 유기 산부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로는, 이러한 염은 (1) 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페르설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, mycon산 등을 사용하여 형성되는 산부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위결합을 할 때에 형성되는 염을 포함한다. 염은 추가로 단지 일례로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며; 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0072] "약제학적으로 허용가능한 비히클"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내성을 나타내며, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 생리학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 약제의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성을 갖는 불활성 물질을 말한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유, 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.

- [0073] "대상"은 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0074] 질환 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시 형태에서, 질환 또는 장애를 개선시키는 (즉, 질환의 발생 또는 적어도 하나의 이의 임상 증상을 저지시키거나 감소시키는) 것을 말한다. 다른 실시 형태에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 신체적 파라미터를 개선시키는 것을 말한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다를 조절하는 것을 말한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 말한다.
- [0075] 본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 약제학적 제제의 치료적 유효량은 이러한 질환, 장애, 또는 상태를 앓고 있거나 이것으로 진단을 받은 대상에게 투여된다. "치료적 유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 모델링, 용량 점증 연구 또는 임상 시험과 같은 일상적 방법에 의해, 그리고 일상적 인자들, 예를 들어 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 화합물의 약동학적 특성, 질환, 장애, 또는 상태의 중증도 및 경과, 대상의 이전의 치료 또는 진행 중인 치료, 대상의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단을 고려함으로써 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 단일 또는 분할 투여 단위 (예를 들어, BID, TID, QID)로 약 0.001 내지 약 200 mg(화합물)/kg(대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 사람인 경우, 적합한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.
- [0076] "본 발명의 화합물" 및 동등한 어구는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 의도되며, 상기 어구는 그와 같이 문맥상 허용되는 경우에, 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함한다. 유사하게는, 청구범위에서 요구되든 되지 않든간에, 중간체에 대한 언급은 그와 같이 문맥상 허용되는 경우에, 이의 염 및 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0077] 본원에 사용되는 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서의 과잉량의 동위원소를 포함하는 화합물을 말한다. 예를 들어, 화합물의 "동위원소 변형체"는 방사성 동위원소로 표시될 수 있으며, 즉, 하나 이상의 비방사성 또는 방사성 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H 또는 D), 탄소-13 (^{13}C), 질소-15 (^{15}N) 등을 함유한다. 이러한 동위원소 치환이 행해지는 화합물에서, 하기 원자가 존재하는 경우, 예를 들어 수소가 $^2\text{H}/\text{D}$ 가 될 수 있거나, 탄소가 ^{13}C 가 될 수 있거나, 질소가 ^{15}N 이 될 수 있도록 변화할 수 있으며, 이러한 원자의 존재 및 배치가 해당 기술 분야에서 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 마찬가지로, 본 발명은 예를 들어, 얻어진 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구를 위해 사용될 수 경우에, 방사성 동위원소를 이용한 동위원소 변형체의 제조를 포함할 수 있다. 방사성 동위원소로 표시된 본 발명의 화합물은 진단법, 예컨대 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영 (SPECT)에서 사용될 수 있다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 이들의 용이한 혼입 및 측석의 검출 방법에 특히 유용하다. 게다가, 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로 치환되고, 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 연구에 유용한 화합물이 제조될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체 - 방사성 또는 비방사성 - 는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 한 측면에서, 실시예 부분에 기재된 화학식 I의 화합물의 중수소화 유사체가 본원에 제공된다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물의 중수소화 유사체는 2-아자바이사이클릭 고리 상의 하나 이상의 위치, 예컨대 2-아자바이사이클릭 고리의 다리목 (bridgehead) 탄소 또는 비다리목 탄소에 부착된 중수소 원자를 포함하고, 바람직하게는 2-아자바이사이클릭 고리의 비다리목 탄소에 부착된 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 화학식 I의 화합물의 단 하나의 양성자가 중수소로 치환되거나, 화학식 I의 화합물의 2개의 양성자가 중수소로 치환되거나, 화학식 I의 화합물의 3개 이상의 양성자가 중수소로 치환되는 화합물도 본원에 기재된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 중수소화는 2-아자바이사이클릭 고리 상에 존재하는 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 고리 A, R^1 , R^2 또는 R^5)에서 일어날 수 있다.
- [0079] 또한 동일한 분자식을 가지나 이들의 원자의 결합 특성 또는 결합 순서 또는 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물이 "이성질체"로 명명되는 것으로 이해되어야 한다. 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체 이성질체"로 명명된다.

[0080] 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체 이성질체"로 명명되며, 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체 이성질체는 "거울상 이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합되어 있는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 칸-프로그의 R- 및 S 순위 결정 규칙 (R-and S-sequencing rules of Cahn and Prelog)이나, 분자가 편광면을 회전시키는 방법에 의해 기술되며, 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)로 나타낸다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 명명된다.

[0081] "호변 이성질체"는 상호 교환가능한 형태의 특정 화합물 구조로 되어 있으며, 수소 원자 및 전자의 치환에 따라 변화하는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 π 전자 및 원자 (통상 H)의 이동을 통해 평형 상태로 있을 수 있다. 예를 들어, 에놀 및 케톤은 산 또는 염기와의 처리에 의해 신속하게 상호 전환될 수 있기 때문에, 호변 이성질체이다. 호변 이성질 현상의 또 하나의 예는 마찬가지로, 산 또는 염기와의 처리에 의해 형성되는 페닐 니트로메탄의 아시형 및 니트로형이다.

[0082] 호변 이성질체는 대상으로 하는 화합물의 최적 화학 반응성 및 생물 활성의 달성에 관련될 수 있다.

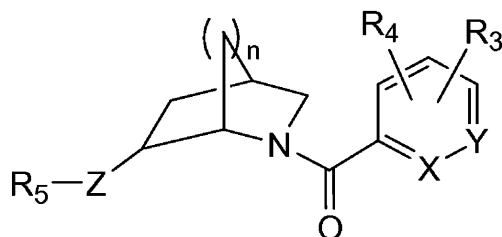
[0083] 본 발명의 화합물은 또한 "회전 이성질체", 즉, 다양한 형태에 이르는 회전이 방해되어, 하나의 형태 이성질체에서 다른 형태 이성질체로 전환시키기기 위해 넘어야 할 회전 에너지 장벽을 형성하는 경우에 발생하는 형태 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0084] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 지닐 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R)- 또는 (S) 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.

[0085] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구범위에서의 특정 화합물의 표현 또는 명명은 개별 거울상 이성질체 및 이들의 혼합물, 또는 이들의 라세미 혼합물을 포함하고자 한다. 입체 이성질체의 입체화학 및 분리를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0086] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0087] [화학식 I]



[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090] X는 N 또는 CR₁이고;

[0091] Y는 N 또는 CR₂이며;

[0092] R₁은 H, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

[0093] R₂는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이고;

[0094] Z는 NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-CH₂-사이클로프로필, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ 또는 O이며;

[0095] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의

치환기로 임의로 치환되며;

[0096] R_4 는 H 또는 알킬이거나;

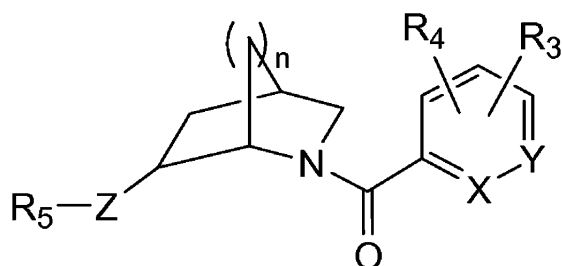
[0097] R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0098] R_5 는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐이며, 여기서 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐은 할로, 알콕시, 하이드록시메틸 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 기로 임의로 치환되고;

[0099] n 은 1 또는 2이다.

[0100] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0101] [화학식 I]



[0102]

[0103] 상기 식에서,

[0104] X 는 N 또는 CR_1 이고;

[0105] Y 는 N 또는 CR_2 이며;

[0106] R_1 은 H, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴 또는 피라졸릴이고;

[0107] R_2 는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이며;

[0108] Z 는 NH 또는 O이고;

[0109] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 할로 또는 트라이아졸릴이며;

[0110] R_4 는 H 또는 알킬이거나;

[0111] R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0112] R_5 는 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이며, 여기서 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐은 할로 또는 알킬로 임의로 치환되고;

[0113] n 은 1 또는 2이다.

[0114] 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 I의 화합물의 동위원소 변형체, 예를 들어 화학식 I의 중수소화 화합물도 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0115] 바람직한 실시 형태에서, Z 는 NH이다. 다른 실시 형태에서, Z 는 O이다. 또 다른 실시 형태에서, Z 는 NH, $N-CH_3$, $N-CH_2CH_3$, $N-CH_2$ -사이클로프로필, $N-C(=O)CH_3$ 또는 $N-CH_2CH_2OCH_3$ 이다.

[0116] 바람직한 실시 형태에서, X 는 CR_1 이고, Y 는 CR_2 이다.

[0117] 다른 실시 형태에서, X 는 CR_1 이고, Y 는 N이다.

- [0118] 또 다른 실시 형태에서, X는 N이고, Y는 CR₂이다.
- [0119] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 H이다. 다른 실시 형태에서, R₁은 알콕시, 예를 들어, C₁₋₆알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0120] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br이다.
- [0121] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 트라이아졸릴이며, 1,2,3-트라이아졸릴이 바람직하다. 바람직한 실시 형태에서, 1,2,3-트라이아졸릴은 2 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 다른 실시 형태에서, 1,2,3-트라이아졸릴은 1 위치의 질소 원자를 통해 부착된다.
- [0122] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피리미디닐이다.
- [0123] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 옥사졸릴이다.
- [0124] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 아이속사졸릴이다.
- [0125] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 옥사다리아졸릴이다. 옥사다리아졸릴기는 알킬, 예를 들어 메틸로 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 실시 형태에서, 치환된 옥사다리아졸릴 부분은 메틸로 치환된 1,2,4-옥사다리아졸릴이다.
- [0126] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜이다. 피리딜기는 알킬, 예를 들어 메틸 또는 할로로 임의로 치환될 수 있다.
- [0127] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 이미다졸릴이다. 이미다졸릴기는 알킬, 예를 들어 메틸 또는 할로로 임의로 치환될 수 있다.
- [0128] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 페닐이다. 페닐기는 알킬, 예를 들어 메틸 또는 할로로 임의로 치환될 수 있다.
- [0129] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이다. 피라졸릴기는 1개 또는 2개의 C₁₋₆알킬, 예를 들어 메틸로 임의로 치환될 수 있다.
- [0130] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 티아졸릴이다.
- [0131] X가 CR₁인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 CR₁이고 Y가 N인 경우에, R₁은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피리다지닐이다.

- [0132] Y가 CR₂인 바람직한 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 N이고 Y가 CR₂인 경우에, R₂는 H이다. 다른 실시 형태에서, R₂는 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0133] Y가 CR₂인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 N이고 Y가 CR₂인 경우에, R₂는 알콕시, 예를 들어, C₁₋₆알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0134] Y가 CR₂인 실시 형태에서, 예를 들어 X가 CR₁이고 Y가 CR₂이거나, X가 N이고 Y가 CR₂인 경우에, R₂는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 하나이다.
- [0135] 바람직한 실시 형태에서, R₃는 H이다. 다른 실시 형태에서, R₃는 알킬, 예를 들어, C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0136] 또 다른 실시 형태에서, R₃는 알콕시, 예를 들어 C₁₋₆알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0137] 또 다른 실시 형태에서, R₃는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br이다.
- [0138] 다른 실시 형태에서, R₃는 트리아아졸릴이고, 1,2,3-트리아아졸릴이 바람직하다. 바람직한 실시 형태에서, 1,2,3-트리아아졸릴은 2 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 다른 실시 형태에서, 1,2,3-트리아아졸릴은 1 위치의 질소 원자를 통해 부착된다.
- [0139] 바람직한 실시 형태에서, R₄는 H이다. 다른 실시 형태에서, R₃는 알킬, 예를 들어, C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0140] 대안적인 실시 형태에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성한다.
- [0141] 다른 실시 형태에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5원 헤테로아릴 고리를 형성한다. 바람직하게는, 5원 헤테로아릴 고리는 1개의 질소 원자를 포함한다.
- [0142] 다른 실시 형태에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴 고리를 형성한다. 바람직하게는, 6원 헤테로아릴 고리는 1개의 질소 원자를 포함한다.
- [0143] 본 발명의 일부 실시 형태에서, R₅는 알킬, 시아노, 알콕시 및 할로로 이루어진 군, 또는 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐 고리이다. 본 발명의 일부 실시 형태에서, R₅는 헤테로아릴 고리이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₅는 알킬, 시아노, 알콕시 및 할로로 이루어진 군, 또는 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 헤테로아릴이다. 바람직한 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 피리딜이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이할로알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 피리딜이다.
- [0144] 바람직한 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 피라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이할로알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 피라지닐이다.
- [0145] 바람직한 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 피리미디닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이할로알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 피리미디닐이다.
- [0146] 다른 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환

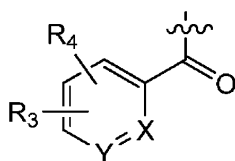
된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐 또는 나프티리디닐이다.

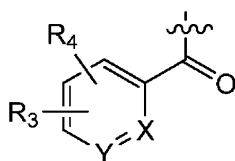
[0147] 다른 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 피리다지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐 또는 나프티리디닐이다.

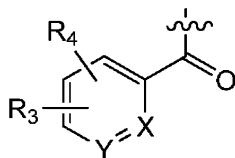
[0148] 다른 실시 형태에서, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 할로 (바람직하게는 F, Cl 또는 Br) 또는 알킬로 임의로 치환되는 나프티리디닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된다. 바람직한 치환된 알킬기는 트라이플루오로메틸이다. 다른 치환된 알킬기는 다이플루오로메틸 또는 모노플루오로메틸을 포함한다. 바람직하게는, R₅는 임의의 이용가능한 위치에서 트라이플루오로메틸로 치환되는 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐 또는 나프티리디닐이다.

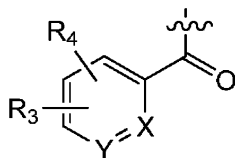
[0149] 바람직한 실시 형태에서, n은 1이다. 다른 실시 형태에서, n은 2이다.

[0150] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, R₁은 H이고, R₃는 화학식 I에 대하여 상기에 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 R₃는 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이다. 화학식 I의 다른 실시 형태에서, R₃는 H이고, R₁은 화학식 I에 대하여 상기에 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 R₁은 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이다.

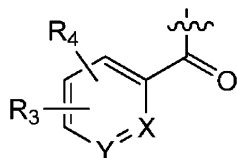


[0151] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 기 는 피리딜기이며, 바람직하게는 X는 N이고, R₃는 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴; 바람직하게는 트라이아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐로부터 선택되는 고리이며; R₄는 H 또는 알킬, 바람직하게는 메틸이고; Z는 NH 또는 O, 바람직하게는 O; 바람직하게는 NH이며, R₅는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜 또는 피라지닐이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₃는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₃와 인접한 메타 위치에 있다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₃는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₃와 인접하지 않은 메타 위치에 있다. R₃ 및 R₅는 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.



[0152] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 기 는 피리딜기이며, 바람직하게는 Y는 N이고, R₁은 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴; 바람직하게는 트라이아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐로부터 선택되는 고리이며; R₄는 H 또는 알킬, 바람직하게는 메틸이고; Z는 NH 또는 O, 바람직하게는 O; 바람직하게는 NH이며, R₅는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜 또는 피라지닐이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₁은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₁과 인접한 메타 위치에 있다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₁은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오

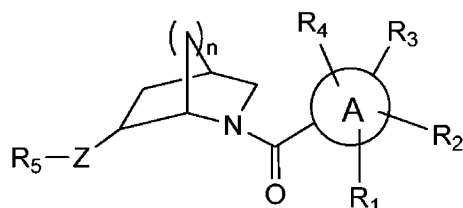
르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₁과 인접하지 않은 메타 위치에 있다. R₁ 및 R₅는 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.



[0153] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 기 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ 는 페닐기이며, R₃는 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴; 바람직하게는 트라이아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐로부터 선택되는 오르토 위치에 있는 고리이고; R₄는 H 또는 알킬, 바람직하게는 메틸이며; Z는 NH 또는 O, 바람직하게는 O; 바람직하게는 NH이고, R₅는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜 또는 피라지닐이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₃는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₃와 인접한 메타 위치에 있다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R₃는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토 위치에 있는 고리이고, R₄는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R₄는 R₃와 인접하지 않은 메타 위치에 있다. R₃ 및 R₅는 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0154] 또한 화학식 IA의 화합물이 본원에 제공된다:

[0155] [화학식 IA]



[0156]

[0157] 상기 식에서,

[0158] 고리 A는 푸라닐, 티아졸릴, 이미다조티아졸릴 및 피라지닐로부터 선택되는 헤테로아릴 고리이고;

[0159] R₁은 H, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이며, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

[0160] R₂는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이며;

[0161] Z는 NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-CH₂-사이클로프로필, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ 또는 O이고;

[0162] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 할로, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴이며, 여기서 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피리딜, 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

[0163] R₄는 H 또는 알킬이거나;

[0164] R₃ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0165] R₅는 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 피리딜, 피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 피리다지닐, 나프티리디닐 또는 피리미디닐은 할로, 알콕시, 하이드록시메틸 또는 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

- [0166] n은 1 또는 2이다.
- [0167] 화학식 IA의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 IA의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 화학식 IA의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 IA의 화합물의 동위원소 변형체, 예컨대 화학식 IA의 중수소화 화합물도 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0168] 일부 실시 형태에서, 고리 A는 푸라닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 이미다조티아졸릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리 A는 피라지닐 고리이다.
- [0169] 상기 화학식 I에 대하여 기재된 모든 실시 형태에서, 변수 R_1 , R_2 , Z , R_3 , R_4 , R_5 및 n 도 화학식 IA에 적용되며, 본원에서 특별히 고려된다.
- [0170] 본 발명은 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태로 진단받거나 이를 앓고 있는 대상을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 본 발명의 화합물을 대상에게 투여함으로써 달성된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 화합물은 오렉신-1 수용체 활성화에 대하여 선택적이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 화합물은 오렉신-2 수용체 활성화와 비교하여 오렉신-1 수용체 활성화에 대하여 선택적이다.
- [0171] 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용을 포함한다.
- [0172] 본 발명의 화합물은 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용의 치료에 특히 적합하다.
- [0173] 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 기분장애의 치료에 특히 적합하다. 기분장애의 비제한적인 예는 불안 관련 기분장애, 우울증, 공황 관련 기분장애, 스트레스 관련 기분장애 등을 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용 (예를 들어, 모르핀 남용, 코카인 남용, 알코올 남용 등)의 치료에 적합하다. 특정한 질환, 예를 들어, 우울증 및/또는 정신분열증 및/또는 약물 남용 및/또는 인지기능장애도 이와 관련된 불안 및/또는 공황 및/또는 스트레스의 요인을 나타내며, 이러한 상태 및/또는 상태의 조합의 치료도 본원에 제시된 실시 형태의 범위 내에서 고려되는 것으로 이해될 것이다. 일부 실시 형태에서, 유리하게는 본 발명의 화합물은 수반되는 진정 상태 저하 및/또는 수면에 대한 효과 감소 (예를 들어, 각성 효과 감소)를 나타내는 기분장애 (예를 들어, 불안)을 치료한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 불안 우울증의 치료에 특히 적합하다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 공황, 정신분열증 및 약물 남용의 치료에 특히 적합하다.
- [0174] 수면 장애는 수면 각성 이행 장애, 불면증, 하지불안증후군, 시차증, 수면 장애 및 신경 장애에 의한 수면 장애 (예를 들어, 조증, 우울증, 조울증, 정신분열증 및 통증 증후군 (예를 들어, 신경병증성 섬유근통))을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0175] 대사 장애는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 예컨대 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0176] 신경 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 뚜렛 증후군, 긴장증, 불안, 섬망 및 치매를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0177] 본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 약제학적 제제의 치료적 유효량은 이러한 질환, 장애, 또는 상태를 앓고 있거나 이것으로 진단을 받은 대상에게 투여된다. "치료적 유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 모델링, 용량 점증 연구 또는 임상 시험과 같은 일상적

방법에 의해, 그리고 일상적 인자들, 예를 들어 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 화합물의 약동학적 특성, 질환, 장애, 또는 상태의 중증도 및 경과, 대상의 이전의 치료 또는 진행 중인 치료, 대상의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단을 고려함으로써 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 단일 또는 분할 투여 단위 (예를 들어, BID, TID, QID)로 약 0.001 내지 약 200 mg(화합물)/kg(대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 사람인 경우, 적합한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.

[0178] 환자의 질환, 장애, 또한 증상의 개선이 일어났다면, 용량은 예방적 치료 또는 유지 치료를 위해 조절될 수 있다. 예를 들어, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘다의 증상의 함수로서 원하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 레벨로 감소될 수 있다. 물론, 증상이 적절한 레벨로 경감되었다면, 치료는 중단될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 재발 시에 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0179] 추가적으로, 본 발명의 화합물은 상기 상태들의 치료에서 추가의 활성 성분들과 조합되어 사용될 수 있다. 추가의 활성 성분은 본 발명의 화합물과 별도로 동시 투여될 수 있거나, 이러한 약제와 함께 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 예시적 실시 형태에서, 추가의 활성 성분은 오렉신 활성화에 의해 매개되는 상태, 장애, 또는 질환의 치료에 효과적인 것으로 알려지거나 발견된 것들, 예를 들어, 특정 상태, 장애, 또는 질환과 관련된 다른 표적에 대해 활성인 다른 오렉신 조절제 또는 화합물이다. 병용은 효능을 증가시키거나 (예를 들어, 본 발명의 활성제의 효능 또는 유효성을 높이는 화합물을 배합물에 포함시킴으로써), 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 본 발명의 활성제의 필요 용량을 감소시키는 작용을 할 수 있다.

[0180] 본 발명의 화합물은 본 발명의 약제학적 조성물을 제형화하기 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 병용하여 사용된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 적어도 하나의 본 발명의 화합물의 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0181] 활성제의 하나 이상의 용량 단위를 포함하는 약제학적 조성물의 전달 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되거나 이용할 수 있게 된 적절한 약제학적 부형제 및 배합 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 적절한 전달 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 또는 안구 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 본 발명의 방법에서 투여될 수 있다.

[0182] 제제는 정제, 캡슐, 사체 (sachet), 당의정, 분제, 과립, 로젠지 (lozenge), 재구성용 분제, 액체 제제, 또는 좌제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정맥내 주사, 국소 투여, 또는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0183] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 용액, 에멀전, 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다. 경구 조성물을 제조하기 위하여, 화합물은, 예를 들어 일일 약 0.05 내지 약 100 mg/kg, 또는 일일 약 0.05 내지 약 35 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 투여량을 생성하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 1일 약 5 mg 내지 5 g의 총 1일 투여량은 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회에 의해 달성될 수 있다.

[0184] 경구 정제는 약학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 불활성 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 착향제, 착색제 및 방부제와 혼합된 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 락토스, 전분, 당, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 소르비톨 등을 들 수 있다. 전형적인 액체 경구 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 들 수 있다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈 (PVP), 소듐 전분 글리콜레이트, 미정질 셀룰로오스, 및 알긴산은 적합한 붕해제이다. 결합제로는 전분 및 젤라틴을 들 수 있다. 윤활제는 존재하는 경우, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 텔크일 수 있다. 필요에 따라, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키도록 물질, 예컨대 모노스테아르산글리세릴 또는 다이스테아르산글리세릴로 코팅하거나, 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0185] 경구 투여용 캡슐은 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위하여, 본 발명의 화합물은 고형, 반고형, 또는 액상 희석제와 혼합될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 화합물을 물, 오일, 예를 들어 땅콩유 또는 올리브유, 액체 파라핀, 단쇄 지방산의 모노 및 다이-글리세라이드의 혼합물, 폴리 에틸렌 글리콜 400, 또는 프로필렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0186] 경구 투여용 액체는 현탁제, 액체, 유제 또는 시럽의 형태일 수 있거나, 사용하기 전에 물 또는 다른 적절한 비히클과 재구성하기 위한 건조물로서 동결 건조되거나 제공될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 임의로 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨, 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 스테아르산알루미늄 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일 (예를 들어, 아몬드유 또는 분별 코코넛유), 프로필렌글리콜, 에틸알콜 또는 물; 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로

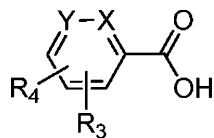
필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 습윤제, 예컨대 레시틴; 및, 필요에 따라, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0187] 본 발명의 활성제는 또한 비경구 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 직장 투여용으로 좌제로서 제형화될 수 있다. 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 경로를 비롯한 비경구적 사용의 경우, 본 발명의 화합물은 적절한 pH 및 등장성이 되도록 완충된, 살균 수성 용액 또는 현탁액이나, 또는 비경구용으로 허용가능한 오일로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장 식염수를 포함한다. 그러한 형태는 앰플 또는 일회용 주사 기구와 같은 단위-용량 형태, 적절한 용량을 꺼낼 수 있는 바이알과 같은 다회-용량 형태, 또는 주사가 가능한 제형을 제조하는 데 사용될 수 있는 고체 형태나 예비-농축물(pre-concentrate)로 제공될 것이다. 예시적인 주입량은 수분 내지 수일간의 기간에 걸쳐서 약제학적 담체와 혼합되는 화합물이 약 1 내지 1000 $\mu\text{g/kg/min}$ 의 범위일 수 있다.

[0188] 국소 투여의 경우, 화합물은 비히클에 대하여 약 0.1% 내지 약 10%의 약물의 농도로 약학적 담체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 화합물을 투여하는 다른 방식은 경피 전달에 영향을 주기 위해 패치 제형을 이용할 수 있다.

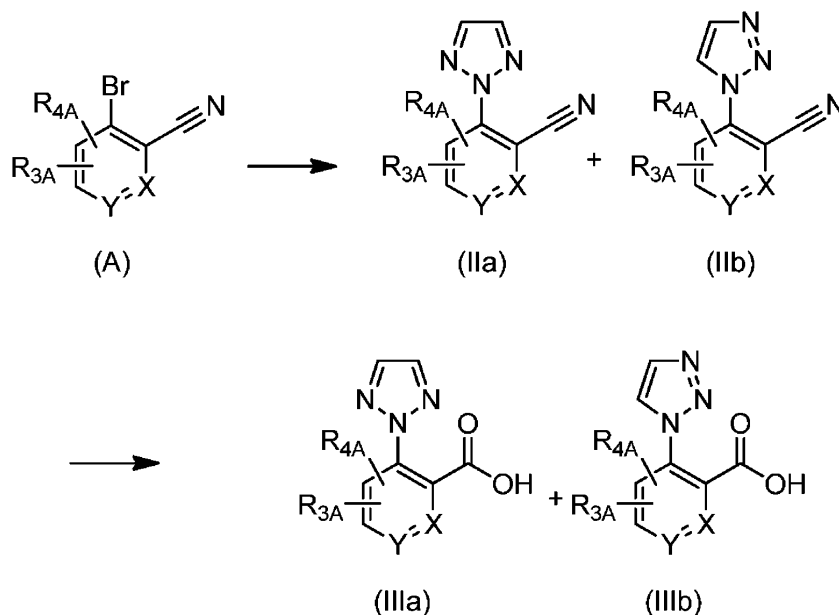
[0189] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에서, 예를 들어 적합한 담체를 또한 포함하는 분무 제형으로 비강 또는 경구 경로를 통하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0190] 이제, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화합물을 하기의 이들의 일반적 제조를 위한 예시적인 합성 도식 및 뒤따르는 특정 실시예를 참조하여 설명할 것이다. 당해 기술분야의 숙련가는 본 명세서의 각종 화합물을 얻기 위해, 최종적으로 원하는 치환기가 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고서 반응도식을 통해 가지게 되어, 원하는 생성물을 얻도록 출발물질이 적절히 선택될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 최종적으로 원하는 치환기 대신에, 반응도식을 통해 가질 수 있으며, 필요에 따라 원하는 치환기로 치환될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 달리 규정하지 않는 한, 변수는 화학식 (I)과 관련하여 상기에 정의한 바와 같다. 반응은 용매의 용점과 환류 온도 사이에서, 바람직하게는 0 $^{\circ}\text{C}$ 내지 용매의 환류 온도에서 실시될 수 있다. 반응물은 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 가열될 수 있다. 반응은 용매의 통상적인 환류 온도를 초과하여 밀폐된 압력 용기에서 행해질 수 있다.



[0191] 구조를 갖는 예시적인 중간체의 합성은 하기 반응 도식 1 내지 6, 및 하기 실시예 섹션(중간체 A-1 내지 A-59)에 기재되어 있다.

[0192] [반응 도식 1]



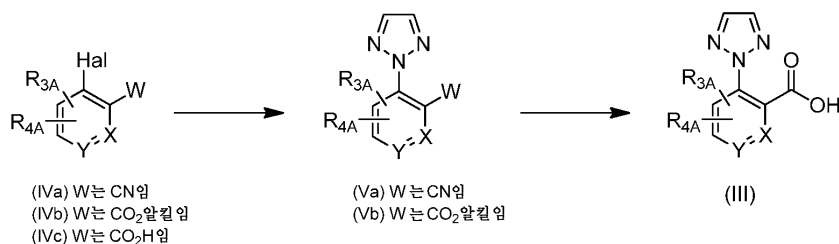
[0193]

[0194]

화학식 (IIIa) 및 (IIIb)의 중간 화합물은 R_{3A} , R_{4A} 가 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시이거나, R_{3A} 및 R_{4A} 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, X 및 Y가 상기와 같이 화학식 (I)에 정의한 바와 같은, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (A)의 화합물로부터 반응 도식 1에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (IIa) 및 (IIb)의 화합물은 약 60 °C 내지 약 100 °C의 범위의 온도에서 DMF 또는 다이옥산 중에서 K_2CO_3 의 존재 하에 화학식 (A)의 화합물을 시판용 1,2,3-트리아졸과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IIIa) 및 (IIIb)의 화합물은 약 80 °C 내지 약 100 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. 당업자는 1,2,3-트리아졸이 2H-[1,2,3]트리아졸 및 1H-[1,2,3]트리아졸로서 정의되는 2개의 호변 이성질체로 존재할 수 있으므로, (IIIa) 및 (IIIb)의 생성의 주요인인 것을 인식할 것이다.

[0195]

[반응 도식 2]



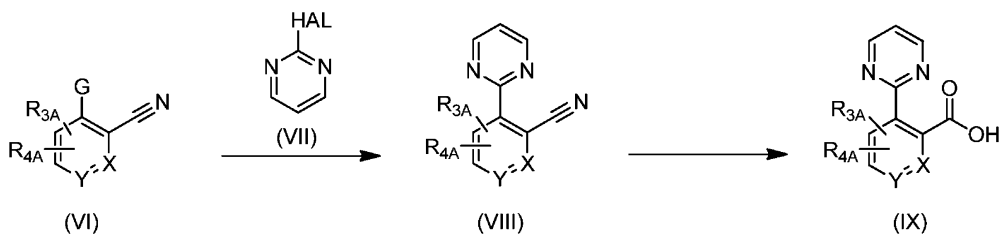
[0196]

[0197]

화학식 (III)의 중간 화합물은 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (IVa-c)의 화합물로부터 반응 도식 2에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (Va) 및 (Vb)의 화합물은 Hal이 -Br 또는 -I이고; W가 CO_2H , CO_2 알킬 또는 CN이며, R_{3A} 및 R_{4A} 가 -H, 할로, C_{1-4} 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시이거나, R_{3A} 및 R_{4A} 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하며, X 및 Y가 상기 화학식 I에 정의한 바와 같은 화학식 (IVa), (IVb) 및 (IVc)의 화합물을 약 60 °C 내지 약 120 °C의 범위의 온도에서 예를 들어, DMF 또는 다이옥산 중에서 예를 들어, 요오드화구리(I), CS_2CO_3 및 트랜스-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민의 존재 하에, 시판용 1,2,3-트리아졸과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IVc)의 화합물은 용매, 예컨대 DMF 중에서 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재 하에 예를 들어, 요오드화알킬로 처리하여 대응하는 에스테르 (Vb)로 전환될 수 있다. 화학식 (III)의 화합물은 약 80 °C 내지 약 100 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (Va) 및 (Vb)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. 당업자는 1,2,3-트리아졸이 2H-[1,2,3]트리아졸 및 1H-[1,2,3]트리아졸로서 정의되는 2개의 호변 이성질체로 존재할 수 있으므로, 화학식 (Va), (Vb) 및 (III)의 화합물도 N1 연결 변형체 (구조는 나타내지 않음)로서 존재할 수 있음을 인식할 것이다. (Va) 및 (Vb)의 헤테로사이클이 트리아졸로 한정되지 않으며, 임의의 다른 적절한 헤테로사이클일 수 있음을 이해할 것이다.

[0198]

[반응 도식 3]



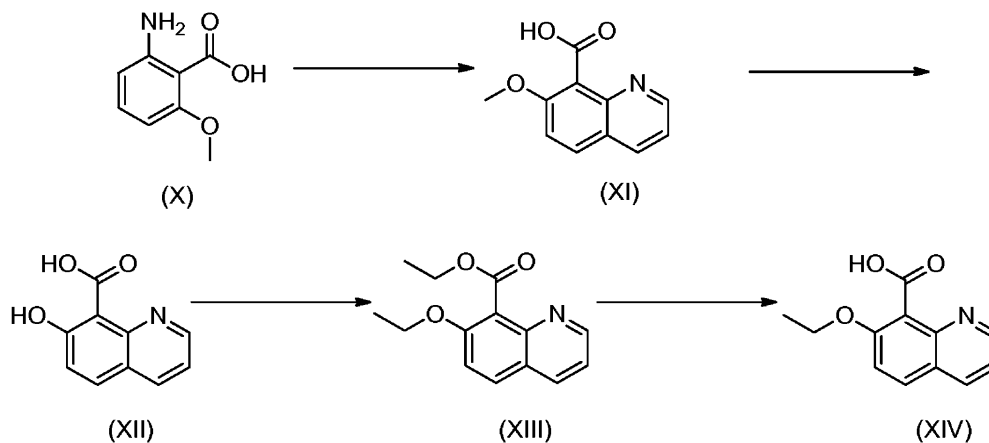
[0199]

[0200]

화학식 (IX)의 중간 화합물은 R_{3A} , R_{4A} 가 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시이거나, R_{3A} 및 R_{4A} 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, X 및 Y가 상기와 같이 화학식 (I)에 정의한 바와 같으며, G가 $SnBu_3$ 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,다이옥사보롤란이며, HAL이 Cl 또는 Br, 바람직하게는 Br인, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (VI)의 화합물로부터 반응 도식 3에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (VIII)의 화합물은 약 60 °C 내지 약 90 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 2-MeTHF 또는 THF 중에서 촉매, 예컨대 1,1'-비스(다이-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 다이클로라이드 및 염기, 예컨대

Na₂CO₃의 존재 하에 화학식 (VI)의 화합물을 시판용 (VII)과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IX)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH, 또는 약 80 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 H₂O 중에서 산, 예컨대 H₂SO₄의 존재 하에 화학식 (VIII)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. (VII)의 헤테로사이클이 피리미딘으로 한정되지 않으며, 임의의 다른 적절한 헤테로사이클일 수 있음을 이해할 것이다.

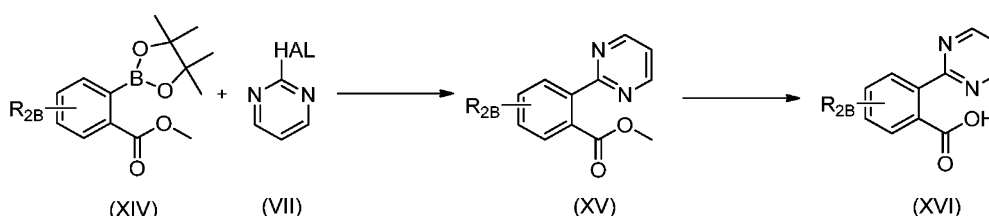
[0201] [반응 도식 4]



[0202]

[0203] 화학식 (XIV)의 중간 화합물은 시판용 화합물 (X)로부터 반응 도식 4에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 (XI)은 마이크로파 반응기에서 약 200℃의 온도에서 용매, 예컨대 1,4 다이옥산 중에서 화합물 (X)을 시판용 아크롤레인과 반응시켜 얻어진다. 화합물 (XII)은 화합물 (XI)로부터, 약 90℃의 온도에서 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 산, 예컨대 HBr로 처리하여 제조될 수 있다. 화합물 (XIII)은 약 45℃ 내지 약 65℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 중에서 화합물 (XII)을 예를 들어, 시판용 요오도에탄 및 염기, 예컨대 K₂CO₃로 처리하여 얻어질 수 있다. 화합물 (XIV)은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 화합물 (XIII)을 염기, 예컨대 NaOH로 처리하여 얻어진다.

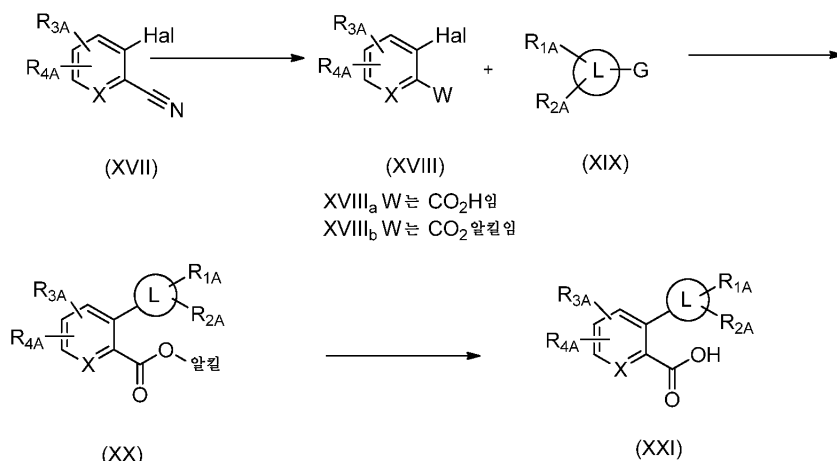
[0204] [반응 도식 5]



[0205]

[0206] 화학식 (XVI)의 중간 화합물은 R_{2B}가 -H, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시이거나, R_{2B}가 -H, 할로, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시이고, HAL이s 할로, 바람직하게는 Cl 또는 Br인 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (XIV)의 화합물로부터 반응 도식 5에 개요된 바와 같이 제조된다. 화학식 (XV)의 화합물은 약 75℃ 내지 약 150℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 2-MeTHF 중에서 촉매, 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ 및 염기, 예컨대 Na₂CO₃의 존재 하에 화학식 (XIV)의 화합물을 시판용 (VII)과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (XVI)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (XV)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. (VII)의 헤테로사이클이 피리미딘으로 한정되지 않으며, 임의의 다른 적절한 헤테로사이클일 수 있음을 이해할 것이다.

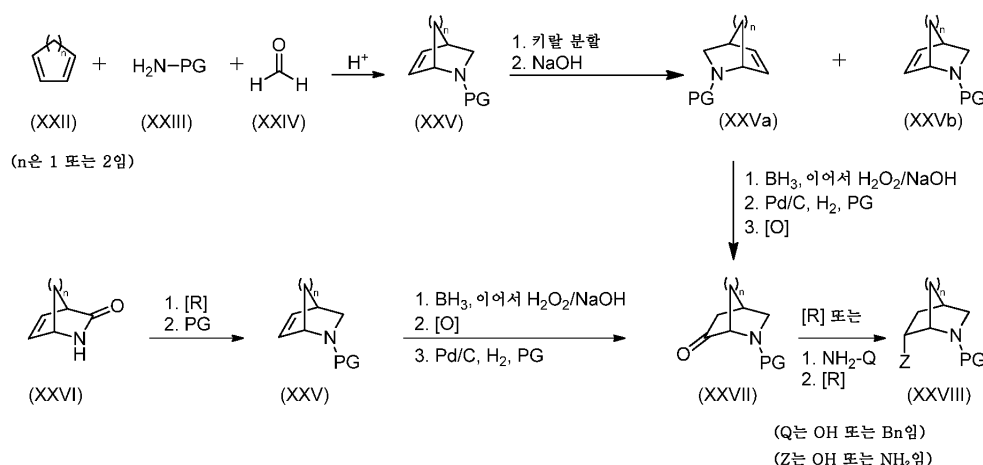
[0207] [반응 도식 6]



[0208]

[0209] 화학식 (XXI)의 중간 화합물은 R_{3A} 및 R_{4A}가 -H, 할로, -C₆₋₄알킬, -C₁₋₄알콕시이거나, R_{3A} 및 R_{4A}가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하는, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (XVII)의 화합물로부터 반응 도식 6에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XVIIIa)의 화합물은 예를 들어, 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염화티오닐로 처리하여 대응하는 에스테르 (XVIIIb)로 전환될 수 있다. 화학식 (XX)의 화합물은 화학식 (XVIIIb)의 화합물을 100 °C 내지 150°C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DME와 H₂O의 혼합물 중에서 축매, 예컨대 Pd(Ph₃P)₄ 및 염기, 예컨대 Na₂CO₃의 존재 하에, L이 헤테로사이클, 예컨대 피라졸, 피리딘 또는 옥사졸, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 헤테로사이클이고; G가 SnBu₃ 또는 4,4,5,5 테트라메틸-1,다이옥사보롤란이며, R_{1A} 및 R_{2A}가 -H, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시이거나, R_{1A} 및 R_{2A}가 -H, 할로, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시인 시판용 화학식 (XIX)의 화합물과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (XXI)의 화합물은 약 80 °C 내지 약 100°C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (XX)의 화합물을 반응시켜 얻어진다.

[0210] [반응 도식 7]



[0211]

[0212] 반응 도식 7에 따르면, 문헌 [C. Chiu *et al. Synthetic Communications* 1996, 26, 577-584 and S. Larsen *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1768-1769]에 기재된 바와 같이, H⁺가 HCl, AcOH 등인 수성 매질 중에서 n이 1 또는 2인 화합물 (XXV)은 (XXII), H₂N-PG의 PG가 H, 벤질 (Bn), 메틸 벤질 등인 (XXIII), 및 (XXIV)의 반응에 반응에 의해 얻어진다. 특히 바람직한 실시 형태에서, n이 1인 화학식 (XXV)의 화합물은 예를 들어, 수성 매질 중에서의 시판용 사이클로펜타다이엔, (+)-α-메틸-벤질아민 및 포름알데히드를 AcOH와 반응시켜 얻어진다. 한 쪽의 거울상 이성질체가 풍부한 화학식 (XXVa) 및 (XXVb)의 화합물은 문헌 [C. Chiu *et al. Synthetic Communications* 1996, 26, 577-584]에 기재된 바와 같이, 키랄 산, 예컨대 시판용 L 또는 D-다이벤

조일 타르타르산 등을 사용한 (XXV)의 키랄 분할, 이어서 염기, 예컨대 NaOH 수용액 등을 사용한 유리 염기의 생성에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXV)의 화합물은 예를 들어, D-다이벤조일 타르타르산, 이어서 염기, 예컨대 NaOH 수용액으로 처리되어, 한 쪽의 거울상 이성질체가 풍부한 (enantio-enriched) 화학식 (XXVa)의 화합물을 얻는다. 화합물 (XXVII)은 (XXVa)로부터, 약 -78°C 내지 실온 (약 23°C)의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOAc, DMSO, DCM 등 중에서 하이드록실기를 도입하기 위한 올레핀의 수소화 붕소 첨가 (hydroboration)/산화 시퀀스; 이어서, 예를 들어 임의의 원포트 팔라듐 매개 (one-pot palladium-mediated) 수소화 분해 및 PG "교환" (즉, 메틸 벤질을 Boc로); 및 산화제, 예컨대 IBX, SO_3 -피리딘, 스웬 (Swern) 조건 $[(\text{COCl})_2, \text{DMSO}, \text{Et}_3\text{N}]$ 등을 이용한 하이드록실기의 후속 산화 반응에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, PG가 메틸 벤질인 화학식 (XXVa)의 화합물은 예를 들어, BH_3 , 이어서 H_2O_2 및 NaOH로 처리되어 하이드록실기를 도입하고, 예를 들어, 실온 (23°C)에서 EtOH 중에서의 수소 가스 (1 atm), Pd/C 및 Boc_2O 를 이용한 원포트 팔라듐 매개 수소화 분해는 메틸 벤질을 Boc 기로 교환한다. Boc 보호된 중간체는 예를 들어, EtOAc를 환류하면서, 예를 들어 IBX로 산화시켜, 화학식 (XXVII)의 화합물을 얻는다. 화합물 (XXVb)은 또한 이에 대하여 화합물 (XXVa)과 동일한 세트의 변환을 행하여, 대응하는 다른 쪽의 거울상 이성질체 (구조는 나타내지 않음)를 얻을 수 있을 것이다.

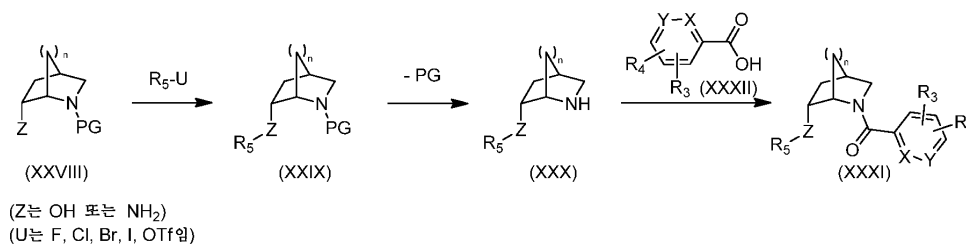
[0213] Z가 OH인 화학식 (XXVIII)의 화합물은 약 -78°C 내지 실온 (약 23°C)의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 THF, MeOH 등 중에서 환원제, 예컨대 L-셀렉트라이드 (L-Selectride), NaBH_4 등에 의한 화학식 (XXVII)의 화합물의 케톤의 환원 ([R])으로부터 얻어진다. 대안적으로, 화학식 (XXVIII)의 화합물의 라세미체는 문헌 [R. Nencka *et al. Tetrahedron* 2012, 68, 1286-1298]에 기재된 바와 같이, 시판용 (R/S)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트의 환원으로부터 얻어질 수 있다.

[0214] 화학식 (XXVII)의 화합물의 대체 경로는 시판용 (1S,4R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온 (XXVI)으로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXV)의 화합물은 화합물 (XXVI)을 환원제, 예컨대 LiAlH_4 등으로 처리한 후에, 적절한 보호기에 의한 아민의 보호에 의해 얻어진다. 화학식 (XXVII)의 화합물은 화학식 (XXV)의 화합물로부터, 약 -78°C 내지 실온 (약 23°C)의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOAc, DMSO, DCM 등 중에서 하이드록실기를 도입하기 위한 올레핀의 수소화 붕소 첨가/산화 시퀀스; 이어서, 산화제, 예컨대 IBX, SO_3 -피리딘, 스웬 조건 $[(\text{COCl})_2, \text{DMSO}, \text{Et}_3\text{N}]$ 등을 이용한 하이드록실기의 산화 반응; 및 임의로, 원포트 팔라듐 매개 수소화 분해 및 PG "교환" (즉, Bn을 Boc로)에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, PG가 Bn인 화학식 (XXV)의 화합물은 문헌 [F. Carroll *et al. J. of Med. Chem.* 1992, 35, 2184-2191]에 기재된 조건이 행해진 후에, PG 교환 (Bn에서 Boc로)에 의해, PG가 Boc인 화학식 (XXVII)의 화합물이 얻어진다.

[0215] Z가 NH_2 인 화학식 (XXVIII)의 화합물은 용매, 예컨대 MeOH 등 중에서 화학식 (XXVII)의 화합물을 아민 $\text{NH}_2\text{-Q}$ (여기서, Q는 OH 또는 Bn임)과 반응시킨 후에, 대응하는 옥심 또는 이민을 적절한 환원제, 예컨대 NaBH_4 (금속 염 첨가제, 예컨대 NiCl_2 등의 유무에 관계없이), 라니 (Raney) Ni (H_2 atm), $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 등으로 환원시켜 얻어진다. 특정한 실시 형태에서, 화학식 (XXVII)의 화합물과 아민 $\text{NH}_2\text{-Q}$ (여기서, Q는 OH임)의 반응으로부터의 옥심 중간체는 실온 (약 23°C) 내지 환류 온도의 범위의 온도에서 EtOH 중에서 화학식 (XXVII)의 화합물을 시판용 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 트라이에틸아민과 반응시켜 얻어진다. 옥심 중간체는 MeOH 중에서 NiCl_2 와 병용하여 NaBH_4 로 환원시켜, Z가 NH_2 인 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻는다. 대안적으로, 화학식 (XXVII)의 화합물과 아민 $\text{NH}_2\text{-Q}$ (여기서, Q는 Bn임)의 반응으로부터의 이민 중간체는 화학식 (XXVII)의 화합물을 시판용 벤질아민과 반응시켜 얻어진다. 환원제, 예컨대 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드 등에 의한 이민 중간체의 원위치 (*In-situ*) 환원, 이어서 예를 들어, 팔라듐 매개 수소화 분해 하에서의 탈벤질화에 의해, Z가 NH_2 인 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻는다.

[0216] 반응 도식 7을 참조하면, n이 2인 화합물의 합성은 실시예 섹션, 예를 들어 중간체 C-1 내지 C-11, 및 실시예 248 내지 283에 기재되어 있다.

[0217] [반응 도식 8]



[0218]

[0219] 반응 도식 8에 따르면, Z가 O 또는 NH인 화학식 (XXIX)의 화합물은 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터, 화합물 R₅-U (여기서, R₅-U는 적절한 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 할로젠 치환된 헤테로아릴 화합물이고, R₅는 상기와 같이 화학식 (I)에 정의한 바와 같으며, W는 F, Cl, Br, I 또는 OTf임)와의 S_NAr 반응 또는 금속 매개 크로스 커플링 반응에 의해 얻어진다. Z가 O인 화학식 (XXIX)의 화합물은 Z가 OH인 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터, 실온 (약 23 °C) 내지 약 90 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 중에서 염기, 예컨대 NaH, K₂CO₃ 등의 존재 하에 상술한 화합물 R₅-W와의 S_NAr 커플링에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, 염기는 NaH이고, 용매는 DMF이다. Z가 NH인 화학식 (XXIX)의 화합물은 Z가 NH₂인 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터, 실온 (약 23 °C) 내지 약 100 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 톨루엔, DME 및 DMF 중에서 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드, 예컨대 BINAP 등, 염기, 예컨대 NaOtBu 등의 존재 하에 상술한 화합물 R₅-W와의 금속 매개 크로스 커플링에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, 팔라듐 촉매는 Pd(OAc)₂이고, 리간드는 BINAP이며, 염기는 NaOtBu이고, 용매는 톨루엔이다. 대안적으로, Z가 NH인 화학식 (XXIX)의 화합물은 Z가 NH₂인 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터, 실온 (약 23 °C) 내지 약 90 °C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 중에서 염기, 예컨대 NaH, K₂CO₃의 존재 하에 상술한 화합물 R₅-W와의 S_NAr 커플링에 의해 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, 염기는 K₂CO₃이고, 용매는 DMF이다. 화학식 (XXIX)의 화합물에서의 PG (여기서, PG는 Boc, Bn, 메틸 벤질 등임)의 제거는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 행하여, 화학식 (XXX)의 화합물이 얻어진다. 바람직한 실시 형태에서, PG가 Boc인 경우, Z가 O 또는 NH인 화학식 (XXIX)의 화합물은 예를 들어, 다이옥산 중에서 HCl로 처리하여, 화학식 (XXX)의 화합물을 얻는다.

[0220]

화학식 (XXXI)의 화합물은 화학식 (XXX)의 화합물로부터, 아마이드 결합 형성 조건 하에서의 화학식 (XXX)의 화합물과 화학식 (XXXII)의 화합물의 반응에 의해 얻어진다. 화학식 (XXXII) (여기서, X, Y, R₃ 및 R₄는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같음)의 화합물은 상술한 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 적절히 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 카르복실산 또는 산염이다. 유리 염기 또는 산염으로서의 화학식 (XXX)의 화합물은 유기 용매 또는 이의 혼합물, 예컨대 톨루엔, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM 중에서 탈수제, 예컨대 HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT, T₃P, 적절히 치환된 염기, 예컨대 DIPEA, TEA의 존재 하에 화학식 (XXXII)의 화합물과 반응하여, 화학식 (XXXI)의 화합물이 얻어진다. 특히 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXXI)의 화합물은 예를 들어, 탈수제 HATU, 염기 DIPEA, 및 용매 DMF; 또는 탈수제 T₃P, 염기 Et₃N, 및 DCM/DMF의 용매 혼합물을 사용하여 얻어진다. 대안적으로, 당업자는 화학식 (XXXII)의 화합물을 화학식 (XXX)의 화합물과의 아마이드 생성 전에 대응하는 산염 화합물 또는 활성화 에스테르로 변환시킬 수 있다.

[0221]

반응 도식 8을 참조하면, n이 2인 화합물의 합성은 실시예 섹션, 예를 들어 중간체 C-1 내지 C-11, 및 실시예 248 내지 283에 기재되어 있다.

[0222]

한 그룹의 실시 형태에서, 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 1 내지 84의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 다른 그룹의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 1 내지 4, 7 내지 92, 94 내지 204, 206, 208 내지 660의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 또 다른 그룹의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 85 내지 92, 94 내지 204, 206, 208 내지 660의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 한 그룹의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 5, 6, 93, 205, 및 207의 화학식 IA의 화합물이 본원에 제공된다. 한 그룹의 실시 형태에서, 하기 표 2에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물이 본원에 제공된다.

[0223] 실시예

[0224] 약어

용어	두문자어
아세트산	HAc
아세토니트릴	ACN
겔보기	app
수정	aq
기압	atm
2-(1H-9-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트	HATU
벤질	Bn
2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌	BINAP
[1,1'-비스(다이- <i>tert</i> -부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)	PdCl ₂ (dtbpf)
브로드	br
<i>tert</i> -부틸카르바모일	Boc/Boc
다이클로로메탄	DCM
다이아이소프로필에틸아민	DIPEA
1,2-다이메톡시에탄	DME
<i>N,N</i> -다이메틸포름아미드	DMF
다이메틸설폭사이드	DMSO
이중선	d

[0225]

전기분무 이온화 (electrospray ionization)	ESI
거울상 이성질체 과잉률	ee
에탄올	EtOH
아세트산에틸	EtOAc 또는 EA
그램	g
헤르츠	Hz
고압 액체 크로마토그래피	HPLC
시간	h
액체 크로마토그래피 및 질량 분석	LCMS
질량 분석	MS
질량 대 전하비	m/z
메탄올	MeOH
마이크로리터	μL
밀리그램	mg
밀리리터	mL
밀리몰	mmol
분	min
몰	M
다중선	m
노르말	N
핵자기 공명	NMR
탄소상 팔라듐	Pd/C

[0226]

탄소상 수산화팔라듐	Pd(OH) ₂ /C
백만분율	ppm
페닐	Ph
프로필포스포산 무수물	T ₃ P
체류 시간	R _t
실온	rt
사중선	q
단일선	s
초임계 유체 크로마토그래피	SFC
온도	T
박층 크로마토그래피	TLC
~ 회	X
트라이에틸아민	TEA
트라이플루오로아세트산	TFA
삼중선	t

[0227]

[0228]

[0229]

[0230]

[0231]

[0232]

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

화학:

하기 실시예에 기재된 화합물 및 대응하는 분석 데이터를 얻는데 있어서, 달리 지시하지 않는 한, 하기 실험 및 분석 프로토콜을 행하였다.

달리 언급하지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 분위기하에 실온 (rt)에서 자석 교반하였다. 용액을 "건조시키는" 경우, 이를 일반적으로 건조제, 예컨대 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시켰다. 혼합물, 용액 및 추출물을 "농축시키는" 경우에는, 이를 전형적으로 감압 하에 회전 증발기에서 농축시켰다. 마이크로파 조사 조건 하에서의 반응을 바이오티지 이니시에이터 (Biotage Initiator) 또는 CEM 디스커버 인스트루먼트 (Discover) 장치에서 행하였다.

화합물을 "실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는" 경우에, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피는 표시된 용매로 용리하면서, 프리패키지된 카트리지를 사용한 실리카 겔 (SiO₂) 상에서 행하였다.

화합물을 "시마즈 (Shimadzu) 방법 X"로 정제하는 경우, 사용된 방법은 하기 중 어느 하나이었다:

분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 이너트실 (Inertsil) ODS-3 컬럼 (3 μm, 30 x 100 mm, T = 45 °C), H₂O 중의 5% ACN (둘 다 0.05% TFA 함유)에서 1분간 유지, 그 다음에 6분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 3분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 시마즈 LC-8A 시리즈 HPLC에서 행하였음; 또는

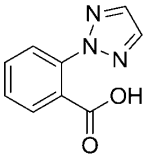
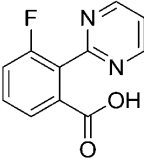
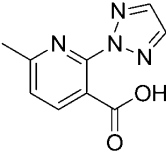
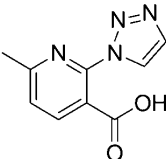
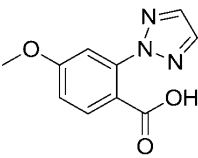
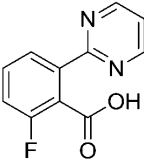
분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 (XBridge) C18 OBD 컬럼 (5 μm, 50 x 100 mm), H₂O 중의 5% ACN (둘 다 0.05% TFA 함유)에서 1분간 유지, 그 다음에 14분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 10분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 시마즈 LC-8A 시리즈 HPLC에서 행하였음.

화합물을 "애질런트 분취용 방법 X"로 정제하는 경우, 사용된 방법은 하기 중 어느 하나이었다:

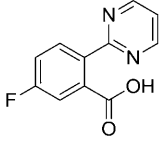
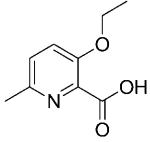
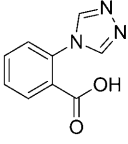
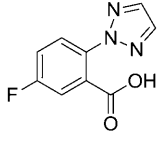
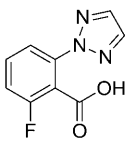
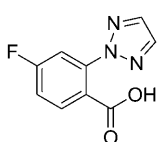
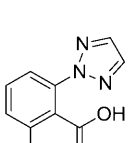
분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 OBD 컬럼 (5 μm, 30 x 100 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 40 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 (Agilent) 1100 시리즈 HPLC에서 행하였음; 또는

- [0237] 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 OBD 컬럼 (5 μ m, 50 x 100 mm), 20 mM NH_4OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 1100 시리즈 HPLC에서 행하였음.
- [0238] 화합물을 "길슨 (Gilson) 분취용 방법 X"로 정제하는 경우, 사용된 방법은, 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 50 mm), 10분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 5 내지 99% ACN, 그 후에 99% ACN에서 2분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 길슨 HPLC에서 행하였음.
- [0239] 질량 스펙트럼 (MS)은 달리 지시되지 않으면, 포지티브 모드에서 전기분무 이온화(electrospray ionization, ESI)를 사용하여 아질런트(Agilent) 시리즈 1100 MSD 상에서 획득하였다. 계산된 질량은 정확한 질량에 해당한다.
- [0240] 산이 아마이드 결합 커플링에 사용되는 경우, 유리산 또는 산염은 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0241] 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 (Bruker) 모델 DRX 분광계 상에서 획득하였다. 하기 ^1H NMR 데이터의 포맷은 다음과 같다: 테트라메틸실란 표준물질로부터의 다운필드 (ppm)로 나타낸 화학적 이동 (다중도, Hz로 나타낸 커플링 상수 J, 적분). 다중도에 대한 정의는 다음과 같다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br = 브로드. 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물의 경우, 비는 전체가 1이 되도록 나타내는데, 예를 들어 0.80:0.20이다. 대안적으로, ^1H NMR 데이터는 표시된 주요 회전 이성질체에 대해서만 기록될 수 있거나, 데이터는 전체가 1 미만인 되도록 하나 이상의 회전 이성질체에 대하여 기록될 수 있다. 교환성 프로톤을 포함하는 화합물의 경우, 상기 프로톤은 NMR 스펙트럼을 실행하는데 사용되는 용매의 선택 및 용액 중의 화합물의 농도에 따라 NMR 스펙트럼 상에서 가시적일 수도 비가시적일 수도 있음을 이해할 것이다.
- [0242] 화학명은 켐드로우 울트라 (ChemDraw Ultra) 12.0 (미국 매사추세츠주 캠프리지 소재의 캠프리지소프트 코퍼레이션 (CambridgeSoft Corp.)) 또는 ACD/네임 (Name) 버전 10.01 (어드밴스트 케미스트리 (Advanced Chemistry))를 이용하여 생성하였다.
- [0243] (R/S)로 지정된 화합물은 상대 입체화학이 표시된 바와 같은 라세미 화합물이다.
- [0244] 실시예 63 내지 65, 68 내지 72, 75, 78 내지 79, 81 내지 82, 84, 164 내지 165, 303 내지 419, 421 내지 660은 합성 반응 도식 및 실시예 섹션에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용한 제조에 적합하다.

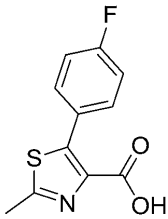
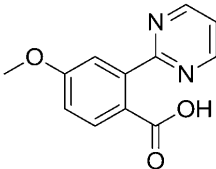
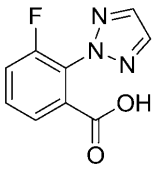
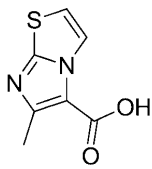
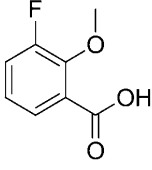
[0245] **중간체**

중간체	명칭	구조	참조
A-1	2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 2에 따라 제조됨
A-2	3-플루오로-2-(피리미딘-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 50에 따라 제조됨
A-3	6-메틸-2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)니코틴산		WO 2011/050198 중간체 70에 따라 제조됨
A-4	6-메틸-2-(1H-1,2,3- 트리아졸-1- 일)니코틴산		WO 2011/050198 중간체 71에 따라 제조됨
A-5	4-메톡시-2-(2H- 1,2,3-트리아졸-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 54에 따라 제조됨
A-6	2-플루오로-6-(피리미딘-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 14에 따라 제조됨

[0246]

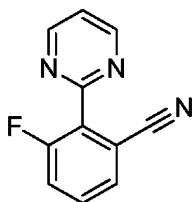
A-7	5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 13에 따라 제조됨
A-8	3-에톡시-6-메틸피콜린산		WO 2010/063663 설명 (description) 39
A-9	2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조산		시판용, CAS 167626-65-5
A-10	5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 1에 따라 제조됨
A-11	2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 12에 따라 제조됨
A-12	4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 4에 따라 제조됨
A-13	2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		2-브로모-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여 중간체 A-X와 유사하게 제조됨

[0247]

A-14	5-(4-플루오로페닐)- 2-메틸티아졸-4- 카르복실산		시판용, CAS 433283- 22-8
A-15	4-메톡시-2-(피리미딘-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 88에 따라 제조됨.
A-16	3-플루오로-2-(2H- 1,2,3-트리아졸-2- 일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 5에 따라 제조됨
A-17	6-메틸이미다조[2,1- b]티아졸-5- 카르복실산		시판용, CAS 77628- 51-4
A-18	3-플루오로-2- 메톡시벤조산		시판용, CAS 106428- 05-1

[0248]

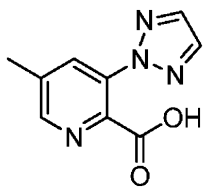
[0249] 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (중간체 A-2의 합성에 있어서의 중간체)의 합성



[0250]

[0251] THF (96 mL) 중의 3-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (4.98 g, 19.1 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (3.85 g, 23 mmol)의 용액에, Na₂CO₃ (6 g, 57.4 mmol), 이어서 물 (43 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 N₂로 탈가스하였다. PdCl₂(dtbpf) (374 mg, 0.57 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시켜, EtOAc와 물의 혼합물을 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 잔류물을 최소량의 EtOAc에 용해시킨 다음에, hex산을 첨가하여, 표제 화합물을 침전시켰다. 고체를 여과하여, hex산으로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물 (2.46 g, 64%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₆FN₃에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.02 - 8.91 (m, 2H), 7.65 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

[0252] 중간체 A-19: 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산.



[0253]

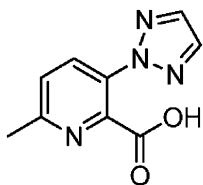
[0254] 단계 A: 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴. DMF (19 mL) 중의 3-브로모-5-메틸피콜린산 (1.5 g, 7.6 mmol)에, K_2CO_3 (1.2 g, 8.4 mmol) 및 2H-1,2,3-트리아졸 (440 μ L, 7.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 $^{\circ}C$ 로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 5 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (490 mg, 35%) 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 2.54 (s, 3H) 및 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜리노니트릴 (387 mg, 27%)을 얻었다.

[0255]

단계 B: (나트륨 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리네이트). EtOH (7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (489 mg, 2.6 mmol)의 용액에, 4 N NaOH (660 μ L, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 100 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 백색 고체로 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_9H_8N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.0 $[M+H]^+$.

[0256]

중간체 A-20: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산.



[0257]

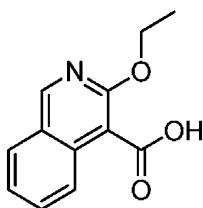
[0258] 단계 A: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴. DMF (28 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피콜리노니트릴 (2.2 g, 11 mmol)에, K_2CO_3 (1.7 g, 12 mmol) 및 2H-1,2,3-트리아졸 (650 μ L, 11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 36시간 동안 100 $^{\circ}C$ 로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1 g, 48%)을 얻었다.

[0259]

단계 B: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산. EtOH (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (730 mg, 4 mmol)의 용액에, 4 N NaOH (1 mL, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 100 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 백색 고체로 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_9H_8N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.1 $[M+H]^+$.

[0260]

중간체 A-21: 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실산.



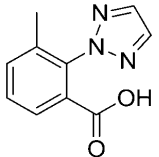
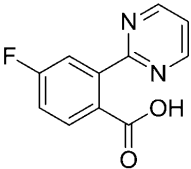
[0261]

[0262] 단계 A: 에틸 3-하이드록시아이소퀴놀린-4-카르복실레이트. 0 $^{\circ}C$ 로 냉각된 5N H_2SO_4 6.8 mL 중의 에틸 3-아미노아이소퀴놀린-4-카르복실레이트 (583 mg, 2.70 mmol)의 현탁액에, 아질산나트륨 (223 mg, 3.24 mmol, 물 1 mL에 용해됨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}C$ 에서 2.5시간 동안 교반한 다음에, pH=7이 될 때까지 $NaOH_{(aq)}$ 1N

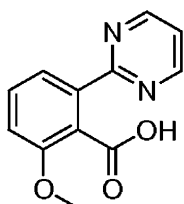
을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 증발시켜, 단계 A의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다 (583 mg, 99%). MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0263] 단계 B: 에틸 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실레이트. THF (13 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (583 mg, 2.68 mmol)에, 트라이페닐포스핀 (1.06 g, 4.03 mmol), 에탄올 (0.24 mL, 4.03 mmol) 및 DIAD (0.79 mL, 4.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음에, 용매를 증발시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 단계 B의 표제 화합물 (498 mg, 76%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 245.1; m/z 실측치 246.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.97 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 6H).

[0264] 단계 C: 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실산. MeOH (15 mL)에 용해된 단계 B의 표제 화합물 (492 mg, 2 mmol)에, $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 2M (2.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 16시간 동안 교반한 다음에, $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 4M (2 mL)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 수상을 0 °C로 냉각시켜, $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 6N의 첨가로 산성화하였다. 고체를 여과하여, 냉수로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물 (285 mg, 65%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

중간체	명칭	구조	참조
A-22	3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 82에 따라 제조됨
A-23	4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 87에 따라 제조됨

[0265] 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조산



[0266]

[0267] 단계 A: 메틸 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, THF (8.5 mL)에 메틸 2-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (CAS 1146214-77-8) (500 mg, 1.71 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (344 mg, 2.05 mmol)을 용해시켰다. 그 다음에 Na_2CO_3 (544 mg, 5.14 mmol), 이어서 물 (4 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 N_2 로 탈가스하였다. 그 후에 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (CAS 95408-45-0) (45 mg, 0.069 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 4시간 동안 80 °C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고,

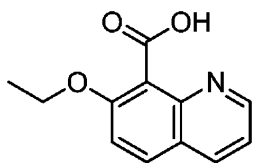
여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (265 mg, 63%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{13}H_{12}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 244.1; m/z 실측치 245.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0268]

단계 B: 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조산. THF (4 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (265 mg, 1.09 mmol)의 용액에, 2 M NaOH (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켜, THF를 제거하였다. 그 다음에, 1 M HCl(aq)를 첨가하여, 수층을 10:1 DCM/2,2,2-트라이플루오로에탄올 (3X)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 중간체 A-24를 얻어, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{10}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 230.1; m/z 실측치 231.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0269]

중간체 A-25: 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실산



[0270]

[0271]

단계 A: 7-메톡시퀴놀린-8-카르복실산. 개별 배치 (1 g)에서, 1,4-다이옥산 (66 mL) 중의 2-아미노-6-메톡시벤조산 (11 g, 66 mmol) 및 아크롤레인 (4.8 mL, 72 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 20분간 200℃로 가열하였다. 반응물을 배합한 후에, 혼합물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (2.8 g, 20%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{11}H_{10}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.0 $[M+H]^+$.

[0272]

단계 B: 7-하이드록시퀴놀린-8-카르복실산. HBr (14 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (2.9 g, 14.1 mmol)을 1시간 동안 90℃로 가열하였다. 그 다음에 혼합물을 농축시키고, PhCH₃로 세정하여, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

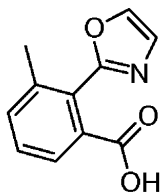
[0273]

단계 C: 에틸 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실레이트. DMF (15 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (800 mg, 3.9 mmol) 및 K₂CO₃ (1.4 g, 10.4 mmol)에, 요오도에탄 (560 mL, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{14}H_{15}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 245.1; m/z 실측치 246.0 $[M+H]^+$.

[0274]

단계 D: 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실산. THF (22 mL) 및 H₂O (11 mL) 중의 단계 C의 표제 화합물 (1.3 g, 5.4 mmol)에, LiOH 수화물 (675 mg, 16.5 mmol) 및 MeOH를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 67℃로 가열하였다. 추가의 LiOH 수화물 (675 mg, 16.5 mmol)을 첨가하여, 1일간 70℃로 연속 가열하였다. 추가의 LiOH 수화물 (1.4 g, 33 mmol)을 첨가하여, 1일간 75℃로 연속 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl(aq)를 사용하여 pH=3로 산성화하여, 농축시켰다. 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (1 g, 84%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{12}H_{11}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.0 $[M+H]^+$.

[0275] 중간체 A-27: 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조산



[0276]

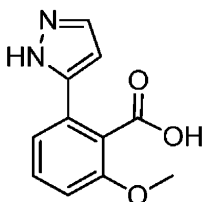
[0277] 단계 A: 에틸 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, DME (2.59 mL)에 에틸 2-요오도-3-메틸벤조에이트 (627 mg, 2.16 mmol) 및 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 (0.54 mL, 0.07 mmol)을 용해시켰다. 용액을 5분간 N₂로 탈가스한 다음에, CuI (21 mg, 0.11 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 퍼징하여, 1시간 동안 150 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 단계 A의 표제 화합물 (333 mg, 67%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₃H₁₃NO₃에 대한 질량 계산치, 231.1; m/z 실측치 232.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0278] 단계 B: 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조산. 단계 A의 표제 화합물 (166 mg, 0.72 mmol)에, MeOH (7.2 mL) 및 1M NaOH_(aq) (7.2 mL)를 첨가하였다. MeOH를 증발시킨 후에, 1 M HCl_(aq)를 첨가하였다. 용액에 DCM을 첨가하고, 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물 (145 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₉NO₃에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

중간체	명칭	구조	참조
A-28	3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산		WO 2011/050198 중간체 72에 따라 제조됨
A-29	1H-인돌-7-카르복실산		시판용, CAS 1670-83-3

[0279]

[0280] 중간체 A-30: 2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)벤조산



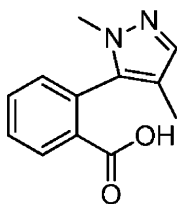
[0281]

[0282] 단계 A: 에틸 2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, DME (10 mL) 및 물 (2 mL)에 에틸 2-브로모-6-메톡시벤조에이트 (500 mg, 1.54 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (330 mg, 1.70 mmol)을 용해시켰다. 그 다음에 Na₂CO₃ (259 mg, 3.09 mmol), 이어서 Pd(PPh₃)₄ (89 mg, 0.077 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 100 °C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc 및

DCM으로 세정하였다. 조용액을 진공 중에서 농축시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 80% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (125 mg, 33%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{13}H_{14}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 246.3; m/z 실측치 247.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 3H).

[0283] 단계 B: 2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)벤조산. 중간체 A-24 단계 B와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{11}H_{10}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (br. s, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[0284] 중간체 A-31: 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)벤조산



[0285]

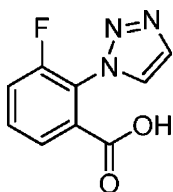
[0286] 단계 A: 메틸 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)벤조에이트. 중간체 A-30 단계 A와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{13}H_{14}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 230.1; m/z 실측치 231.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

[0287] 단계 B: 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)벤조산. MeOH (15 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (680 mg, 2.95 mmol)의 용액에, 4 M LiOH (4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. MeOH를 제거하여, pH=2가 될 때까지 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물 및 침전물로부터 침전된 백색 고체를 여과하여, EtOAc로 세정하고, 수집하여, 중간체 A-31을 얻어, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{12}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 216.1; m/z 실측치 217.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

중간체	명칭	구조	참조
A-33	2-브로모-3-플루오로벤조산		시판용, CAS 132715-69-6

[0288]

[0289] 중간체 A-33: 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)벤조산

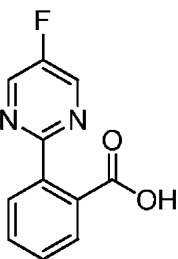


[0290]

[0291] 다이옥산 (33.8 mL) 및 H₂O (0.09 mL)에 용해된 3-플루오로-2-요오도벤조산 (4.5 g, 16.9 mmol)에, Cs₂CO₃

(11.02 g, 33.8 mmol), CuI (161 mg, 0.85 mmol), 2H-1,2,3-트리아졸 (1.96 mL, 33.8 mmol) 및 트랜스-N,N-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민 (0.53 mL, 3.38 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 혼합물을 하룻밤 동안 100 °C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석시켜, EtOAc로 추출하였다. 그 후에 수층을 산성화하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜, 농축시켰다. 이러한 농축물로부터 고체를 침전시켜, 중간체 A-33 (285 mg, 8%)을 얻었다. MS (ESI) C₉H₆FN₃O₂에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 2H), 6.30 - 6.23 (m, 1H), 6.18 - 6.12 (m, 1H).

[0292] 중간체 A-34: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산.



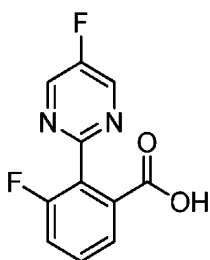
[0293]

[0294] 단계 A: 5-플루오로-2-요오도피리미딘. 프로피오니트릴 (33 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (4 mL, 32 mmol)의 용액에, 클로로트라이메틸실란 (12 mL, 97 mmol) 및 요오드화나트륨 (15 g, 97 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 1시간 동안 150 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃ 용액에 용해시켰다. 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.82 g, 39%)을 얻었다.

[0295] 단계 B: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조니트릴. 마이크로파 바이알에서, THF (15 mL)에 2-시아노페닐보론산 (500 mg, 3.40 mmol)을 용해시켜, 반응 혼합물을 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에, 단계 A의 표제 화합물 (915 mg, 4.08 mmol), Na₂CO₃ (1.08 g, 10.2 mmol), 물 (5 mL), 및 PdCl₂(dtbpf) (CAS 95408-45-0) (89 mg, 0.14 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 마이크로파 가열을 통해 2시간 동안 75 °C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (280 mg, 41%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₆FN₃에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치 200.0 [M+H]⁺.

[0296] 단계 C: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산. H₂SO₄ (6 mL) 및 물 (6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (1.24 g, 6.22 mmol)의 용액을 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켜, 수상을 DCM (2X)으로 추출하였다. 20 M NaOH 용액 (11 mL)을 pH ~3 내지 4가 될 때까지 수층에 첨가하였다. 수층을 EtOAc 및 DCM으로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (672 mg, 50%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₇FN₂O₂에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.1 [M+H]⁺.

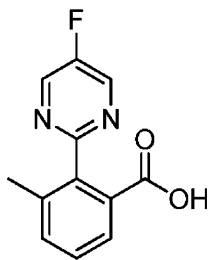
[0297] 중간체 A-35: 3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산.



[0298]

[0299] 2-시아노페닐보론산 대신에 (2-시아노-6-플루오로페닐)보론산 (CAS 656235-44-8)을 사용하여, 중간체 A-34와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{11}H_6F_2N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 236.0; m/z 실측치 237.1 $[M+H]^+$.

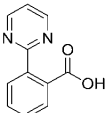
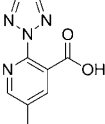
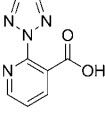
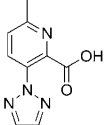
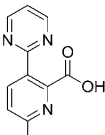
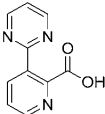
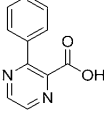
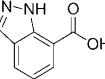
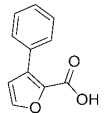
[0300] 중간체 A-36: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조산



[0301]

[0302] 단계 A: 메틸 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조에이트. THF (30 mL) 중의 메틸 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol)의 용액을 N_2 로 탈가스하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (1.6 mL, 13.04 mmol), Na_2CO_3 (3.45 g, 32.6 mmol), 물 (10 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (354 mg, 0.434 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.07 g, 40%)을 얻었다.

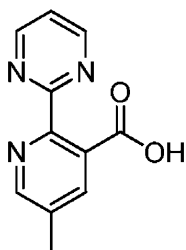
[0303] 단계 B: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조산. MeOH (20 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (1.46 g, 5.93 mmol)의 용액에, 1 M NaOH (12 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조잔류물을 pH = 10이 될 때까지 물로 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 수층을 추가로 pH = 2가 될 때까지 12 M $HCl_{(aq)}$ 로 산성화하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (1.19 g, 83%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{12}H_9FN_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 232.1; m/z 실측치 233.1 $[M+H]^+$.

중간체	명칭	구조	참조
A-37	2-(피리미딘-2-일)벤조산		시판용, CAS 400892-62-8
A-38	5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산		WO 2011/050200 중간제 47, 실시예 160과 유사하게 제조됨
A-39	2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산		시판용, CAS 1339497-44-8
A-40	6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산		2012/089606 중간제 D40
A-41	6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜린산		WO 2010/122151 중간제 D28
A-42	3-(피리미딘-2-일)피콜린산		WO 2010/122151 중간제 D105
A-43	3-페닐피라진-2-카르복실산		시판용, CAS 2881-85-8
A-44	III-인다졸-7-카르복실산		시판용, CAS 677301-69-7
A-45	3-페닐푸란-2-카르복실산		시판용, CAS169772-63-8

[0304]

[0305]

중간제 A-46: 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코틴산.



[0306]

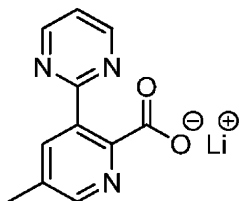
[0307]

단계 A: 메틸 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코티네이트. 톨루엔 (15 mL) 중의 메틸 2-클로로-5-메틸니코티네이트 (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4.01 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), LiCl (169 mg, 4.01 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (231

mg, 0.2 mmol)를 포함하는 밀봉관에, 2-(트라이부틸스탄닐)피리미딘 (1.5 mL, 4.4 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 120 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하여, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (494 mg, 52%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O₂에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 229.99.

[0308] 단계 B: 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코틴산. MeOH (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (466 mg, 2.03 mmol)의 용액에, 10 M NaOH (1 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조 잔류물을 물로 희석하여, pH = 3이 될 때까지 6 M HCl(aq)로 산성화하였다. 수층을 고체 NaCl로 포화시키고, CHCl₃ 중의 20% iPrOH (3X)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (432 mg, 99%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₉N₃O₂에 대한 질량 계산치, 215.1; m/z 실측치 216.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.90 (br. s, 2H), 8.64 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (br. s, 1H), 2.51 (s, 3H).

[0309] 중간체 A-47: 리튬 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트.

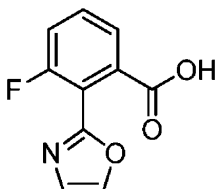


[0310]

[0311] 단계 A: 메틸 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트. 메틸 2-클로로-5-메틸니코티네이트 대신에 메틸 3-브로모-5-메틸피콜리네이트를 사용하여, 중간체 A-46, 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O₂에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 230.0 [M+H]⁺.

[0312] 단계 B: 리튬 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트. THF (5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (592 mg, 2.58 mmol)의 용액에, 4 M LiOH (0.8 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조 반응 혼합물을 진공 하에 하룻밤 동안 두어, 표제 화합물 (591 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₉N₃O₂에 대한 질량 계산치, 215.1; m/z 실측치 216.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.39 (br. s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.38 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

[0313] 중간체 A-48: 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산.



[0314]

[0315] 단계 A: 2-브로모-N-(2,2-다이메톡시에틸)-6-플루오로벤즈아미드. DMF (27 mL) 중의 2-브로모-6-플루오로벤조산 (2 g, 9.1 mmol)의 용액에, HBTU (5.20 g, 13.7 mmol) 및 DIPEA (4.7 mL, 27 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 교반하였다. 그 다음에, 2,2-다이메톡시에틸아민 (1.3 mL, 11.9 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.3 g, 82%)을 얻었다.

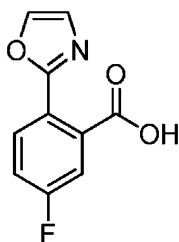
[0316] 단계 B: 2-(2-브로모-6-플루오로페닐)옥사졸. P₂O₅ (6.4 g, 22.6 mmol)에 메탄설포산 (52 mL, 801 mmol)을 첨가

하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 단계 A의 표제 화합물 (2.3 g, 7.54 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 140 °C로 가열하였다. DCM을 첨가하여, 혼합물을 얼음 상의 포화 NaHCO₃ 수용액에 서서히 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.5 g, 82%)을 얻었다. MS (ESI) C₉H₅BrFNO에 대한 질량 계산치, 240.95; m/z 실측치 242.0 [M+H]⁺.

[0317] 단계 C: 메틸 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 1:1 MeOH/1,4-다이옥산 (36 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (2.18 g, 8.99 mmol), Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.18 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센 (199 mg, 0.36 mmol) 및 Et₃N (3.7 mL, 27 mmol)의 용액을 15분간 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에, 혼합물을 일산화탄소의 분위기 하에 95 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, NaHCO₃ 용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 12% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.7 g, 83%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₈FNO₃에 대한 질량 계산치, 221.1; m/z 실측치 222.0 [M+H]⁺.

[0318] 단계 D: 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산. MeOH (22 mL) 중의 단계 C의 표제 화합물 (1.65 g, 7.46 mmol)의 용액에, 2 M NaOH (7.5 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl(aq)로 산성화하여, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 혼합물을 물로 희석하여, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (905 mg, 58%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₀H₆FNO₃에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.0 [M+H]⁺. MP = 182 °C.

[0319] 중간체 A-49: 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산.

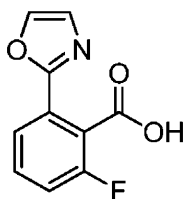


[0320]

[0321] 단계 A: 메틸 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 톨루엔 (14 mL) 중의 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트 (1.1 g, 4.8 mmol) 및 2-(트라이-n-부틸스탄닐)옥사졸 (1.3 mL, 6.2 mmol)의 용액에, Pd(PPh₃)₄ (550 mg, 0.476 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 마이크로파 가열을 통해 30분간 150 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc, 이어서 제2 컬럼 헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (553 mg, 52%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₆FNO₃에 대한 질량 계산치, 221.1; m/z 실측치 222.1 [M+H]⁺.

[0322] 단계 B: 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산. 중간체 48, 단계 D와 유사하게 제조하여, 표제 화합물 (858 mg, 99%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₀H₆FNO₃에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.1 [M+H]⁺.

[0323] 중간체 A-50: 2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)벤조산.

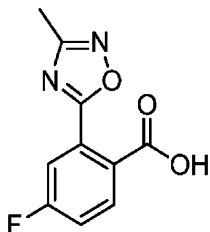


[0324]

[0325] 2-브로모-6-플루오로벤조산 대신에 2-브로모-3-플루오로벤조산을 사용하여, 중간체 48과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI) $C_{10}H_6FNO_3$ 에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.0 $[M+H]^+$.

[0326] 중간체 A-51: 4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산



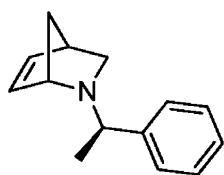
[0327]

[0328] 단계 A: 5-(2-브로모-5-플루오로페닐)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸. THF (18 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로벤조일 클로라이드 (2.17 g, 9.13 mmol)의 용액에, DIPEA (1.7 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 아세트아미드 옥심 (676 mg, 9.13 mmol)을 조금씩 첨가하여, 반응 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세정하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.35 g, 57%)을 얻었다. MS (ESI) $C_9H_6BrFN_2O$ 에 대한 질량 계산치, 255.96; m/z 실측치 257.0 $[M+H]^+$.

[0329] 단계 B: 4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산. 중간체 48, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{10}H_7FN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 222.0; m/z 실측치 223.0 $[M+H]^+$.

[0330] 순수한 거울상 이성질체 (enantiopure) 경로 A (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올):

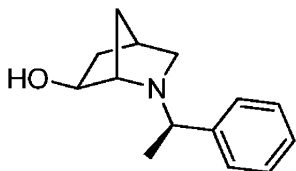
[0331] 중간체 B-1: (1S,4R)-2-((R)-1-페닐에틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-엔



[0332]

[0333] 중간체 B-1을 (-)- α -메틸-벤질아민 대신에 (+)- α -메틸-벤질아민, L- 다이벤조일 타르타르산 대신에 D-다이벤조일 타르타르산을 사용하여, 문헌 [C. Chiu *et al. Synthetic Communications* 1996, 26, 577-584]의 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI): $C_{14}H_{17}N$ 에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치, 200.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.35 - 6.30 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.05 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 4H).

[0334] 중간체 B-2: (1S,4R,6S)-2-((R)-1-페닐에틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올

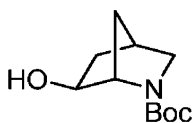


[0335]

[0336] 중간체 B-2를 유사한 기질 상에서 문헌 [F. Carroll *et al. J. Med. Chem.* 1992, 35, 2184-2191]의 절차에 따라 합성하였다. 0 °C에서 1 M BH_3 -THF 용액 (THF 중의 1 M BH_3 -THF, 359.3 mL, 359.3 mmol)을 첨가 갈때기를 통해 THF (359 mL) 중의 중간체 B-1 (35.8 g, 179.6 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. BH_3 -THF의 완전 첨가 시에, 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 과잉량의 BH_3 를 THF- H_2O 용액으로 켄칭 (quenching)하였다. 3 M NaOH (132 mL) 용액을 첨가한 후에, H_2O_2 (H_2O 중의 30% w/w, 140 mL)를 적가하여, 반

응 혼합물을 40 °C로 가온시켜, 1.5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 2상 혼합물을 실온으로 냉각시켜, K₂CO₃ (17 g)를 한 번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켜, THF를 제거하고, DCM에 재용해시켰다. 조 반응 혼합물을 H₂O로 세정하여, 수상을 DCM (3X)으로 추출하였다. 그 다음에 합한 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 투명한 오일을 얻어, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 5 내지 10% MeOH (10% 2 M NH₃ 함유))로 정제하여, 투명한 오일 (20.2 g, 93.0 mmol, 52%)로서의 중간체 B-2를 얻었다. MS (ESI): C₁₄H₁₉NO에 대한 질량 계산치, 217.2; m/z 실측치, 218.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.1, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

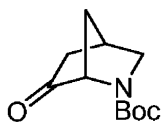
[0337] 중간체 B-3: (1S,4R,6S)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트



[0338]

[0339] EtOH (11.5 mL) 중의 중간체 B-2 (500 mg, 2.3 mmol)의 용액에, Boc₂O (603 mg, 2.76 mmol) 및 습윤 10 wt% Pd/C (데구사 (Degussa); 490 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 H₂ 분위기 (벌룬) 하에 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 투명한 오일로 농축시켜, 표제 화합물을 정량적 수율로 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₃에 대한 질량 계산치, 213.1; m/z 실측치, 158.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 28.1, 9.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.37 (m, 14H).

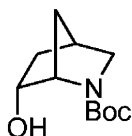
[0340] 중간체 B-4: (1S,4R)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트



[0341]

[0342] EtOAc (219 mL) 중의 중간체 B-3 (7 g, 33 mmol)의 용액에, IBX (24.5 g, 39.4 mmol)를 첨가하여, 불균일한 반응 혼합물을 80 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 완료 시에, 그 다음에 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하여, 백색 고체로 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 EtOAc에 재용해시켜, 5% Na₂CO₃ 수용액으로 1회 세정하였다. 수층을 추가로 EtOAc (2X)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 담황색 고체 (6.12 g, 28.9 mmol, 88%)로서의 중간체 B-4를 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₇NO₃에 대한 질량 계산치, 211.1; m/z 실측치, 156.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.32 - 4.04 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 9.6, 3.1, 1.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 18.0, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0343] 중간체 B-5: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트



[0344]

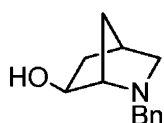
[0345] -78 °C에서 L-셀렉트라이드 1 M 용액 (THF 중의 1 M, 19.8 mL, 19.8 mmol)을 건조 THF (40 mL) 중의 중간체 B-4 (1.67 g, 7.91 mmol)의 용액에 첨가하여, 반응 혼합물을 그 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반

응 혼합물을 0 °C로 가온시켜, 3 M NaOH (8.4 mL) 용액, 이어서 H₂O₂ 용액 (H₂O 중의 30% w/w, 4.3 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 2상 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, THF를 제거하고, 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 오일로 농축시켜, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 90% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체 (1.16 g, 5.44 mmol, 67%)로서의 중간체 B-2를 얻었다. MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₃에 대한 질량 계산치, 213.1; m/z 실측치, 158.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 4.38 - 4.10 (m, 2H), 3.36 (br. s, 1H), 3.09 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 2.54 - 1.38 (m, 14H), 1.16 - 1.00 (m, 1H).¶

[0346] 중간체 B-5는 또한 시판용 (1S,4R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온으로부터 제조될 수 있다. 절차는 다음과 같다:

[0347] 순수한 거울상 이성질체 경로 B (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올):

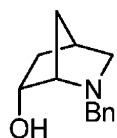
[0348] 중간체 B-6: (1S,4R,6S)-2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올



[0349]

[0350] 0 °C에서 THF (100 mL) 중의 시판용 (1S,4R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온 (2.0 g, 18.3 mmol)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, LiAlH₄ 용액 (THF 중의 1 M, 40.3 mL, 40.3 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 그 다음에 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켜, H₂O (15 mL)를 적가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 셀라이트 및 고체 Na₂CO₃를 슬러리에 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 격렬하게 교반하였다. 그 다음에 슬러리를 여과하여, 고체를 THF로 세정하였다. 브롬화벤질 (2.4 mL, 20.2 mmol) 및 Na₂CO₃ 수용액 (30 mL H₂O 중의 3.2 g)을 여과액에 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 완료 시에, 반응 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 황색 오일로서의 조 (1S,4R)-2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔을 얻어, 문헌 [F. Carroll *et al.* *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191]의 절차에 따라 바로 수소화 붕소 첨가 반응을 행하였다. 조 알코올을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 15% MeOH (5% NH₄OH 함유))로 정제하여, 투명한 오일 (2.66 g, 13.1 mmol, 71%; 3개의 단계에 걸침)로서의 중간체 B-6을 얻었다. MS (ESI): C₁₃H₁₇NO에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치, 204.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.06 (br. s, 1H), 2.51 (dt, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 1H).

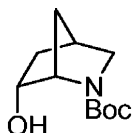
[0351] 중간체 B-7: (1S,4R,6R)-2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올



[0352]

[0353] 중간체 B-7을 문헌 [F. Carroll *et al.* *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191]의 절차에 따라, 중간체 B-6으로부터 제조하였다. MS (ESI): C₁₃H₁₇NO에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치, 204.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 - 7.22 (m, 5H), 4.56 (s, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.99 (dt, J = 13.3, 2.9 Hz, 1H).

[0354] 중간체 B-5: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

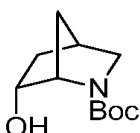


[0355]

[0356] EtOH (168 mL) 중의 중간체 B-7 (3.41 g, 16.8 mmol)의 용액에, Boc₂O (5.49 g, 25.2 mmol) 및 20 wt% Pd(OH)₂/C (2.36 g, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 H₂ 분위기 (벌룬) 하에 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 투명한 오일로 농축시켜, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체 (3.1 g, 1.5 mmol, 87%)로서의 중간체 B-5를 얻었다. $[\alpha]_D^{20} -11.2$ (c 0.0065, MeOH). MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₃에 대한 질량 계산치, 213.1; m/z 실측치, 158.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 4.39 - 4.12 (m, 2H), 3.35 (br. s, 1H), 3.08 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 2.56 - 1.39 (m, 14H), 1.15 - 0.99 (m, 1H).

[0357] 라세미체 경로 (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올):

[0358] 중간체 B-8: (R/S)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

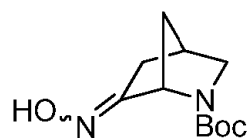


[0359]

[0360] 중간체 B-8을 문헌 [R. Nencka *et. al. Tetrahedron* **2012**, *68*, 1286-1298]의 절차에 따라, 시판용 (R/S)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₃에 대한 질량 계산치, 213.1; m/z 실측치, 158.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.39 - 4.08 (m, 2H), 3.36 (br.s, 1H), 3.10 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 2.56-1.41 (m, 14H), 1.17 - 1.01 (m, 1H).

[0361] 순수한 거울상 이성질체 경로 (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민):

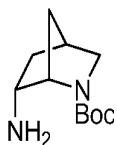
[0362] 중간체 B-9: (1S,4R)-tert-부틸 6-(하이드록시이미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트



[0363]

[0364] EtOH (20 mL)에 용해된 중간체 B-4 (1.0 g, 4.7 mmol)를 포함하는 플라스크에, NEt₃ (2.0 mL, 14.4 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (789 mg, 2.40 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 환류시켰다. 완료 시에, 반응 혼합물을 농축시켜, H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 그 다음에 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 황백색 고체 (1.018 g)로서의 중간체 B-9를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₈N₂O₃에 대한 질량 계산치, 226.1; m/z 실측치, 171.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 및 7.41 (2s, 1H), 4.62 및 4.48 (2s, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0365] 중간체 B-10: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

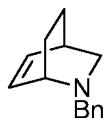


[0366]

[0367] MeOH (30 mL) 중의 NiCl_2 (1.15 g, 8.84 mmol) 및 중간체 B-9 (1.0 g, 4.4 mmol)의 혼합물을 -35°C 로 냉각시켜, NaBH_4 (3.34 g, 88.4 mmol)를 30분간에 걸쳐서 반응 혼합물에 조금씩 첨가하였다. NaBH_4 의 첨가 완료시에, 반응 혼합물을 추가로 25분간 교반한 다음에, 실온으로 가온시켰다. 실온에서 30분 후에, 반응 혼합물을 H_2O 로 킨칭하여, 감압 하에 암갈색 잔류물로 농축시켜, DCM과 15% NaOH 수용액의 혼합물에 재용해시키고, 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO_4 를 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 중간체 B-10 (209 mg)을 얻었다. 그 다음에 5 N NH_4OH 용액을 DCM, NaCl 및 셀라이트와 함께 수층에 첨가하여, 수분간 교반한 후에 혼합물을 여과하여 고형분을 제거하였다. 그 다음에 여과액을 분액 깔때기로 옮겨, 층을 분리하여, 수층을 DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 추가의 중간체 B-10 (582 mg)을 얻어, 상기 분획과 배합하여, 갈색 오일로서의 중간체 B-10 (791 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 212.2; m/z 실측치 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.13 - 3.92 (m, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 2.99 (dd, $J = 24.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 10H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 1H).

[0368] 경로 A (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올 및 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-아민):

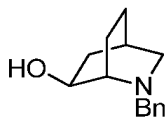
[0369] 중간체 C-1: (R/S)-2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔



[0370]

[0371] 중간체 C-1을 문헌 [S. Larsen *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1768-1769]의 절차에 따라 제조하였다. H_2O (5 mL) 중의 페닐메탄아민 (3.92 g, 27.3 mmol)의 용액에, 포름알데히드 수용액 (2.03 mL, 27.3 mmol, H_2O 중의 37 wt.%)을 첨가하였다. 2분 후에, 1,3-사이클로헥사다이엔 (2 mL, 21 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 4일간 55°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O 로 희석하여, Et_2O (2X)로 추출하였다. 유기층을 버리고, 수층을 고체 KOH 로 염기성화하여, 추가로 Et_2O (2X)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (100% DCM 내지 DCM 중의 100% MeOH (10% 2 M NH_3 함유))로 정제하여, 소량의 불순물을 함유한 갈색 오일로서의 중간체 C-1을 얻었다. 중간체 C-1을 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ 에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치, 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0372] 중간체 C-2: (R/S)-2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-올

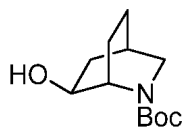


[0373]

[0374] 중간체 C-2를 유사한 기질 상에서 문헌 [F. Carroll *et al.* *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2184-2191]의 절차에 따라 합성하였다. 0°C 에서 1 M $\text{BH}_3\text{-THF}$ 용액 (THF 중의 1 M $\text{BH}_3\text{-THF}$, 1.11 mL, 1.11 mol)을 첨가 깔때기를 통해 THF (250 mL) 중의 중간체 C-1 (37 g, 186 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. $\text{BH}_3\text{-THF}$ 의 완전 첨가 시에, 반응 혼합물을 0°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 과잉량의 BH_3 를 THF- H_2O 용액으로 킨칭하였다. 4 M NaOH (100 mL) 용액을 첨가한 후에, H_2O_2 (H_2O 중의 30% w/w, 100 mL)를 적가하여, 반응 혼합물을 40°C 로 가온

시켜, 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 2상 혼합물을 실온으로 냉각시켜, K_2CO_3 를 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켜, THF를 제거하였다. 고체 NaCl을 잔류 수층에 첨가하여, 조혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 그 다음에 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 황색을 띤 오렌지색 오일을 얻어, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc, 이어서 DCM 중의 10% MeOH (10% 2 M NH_3 함유))로 정제하여, 소량의 불순물을 함유한 황색 오일 (20.7 g, 95.3 mmol, 51%)로서의 중간체 C-2를 얻었다. 중간체 C-2를 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $C_{14}H_{19}NO$ 에 대한 질량 계산치, 217.2; m/z 실측치, 218.2 $[M+H]^+$.

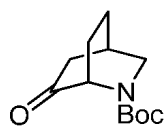
[0375] 중간체 C-3: (R/S)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0376]

[0377] EtOH (477 mL) 중의 중간체 C-2 (20.7 g, 95.3 mmol)의 용액에, Boc_2O (27.1 g, 124 mmol) 및 습윤 10 wt% Pd/C (테구사; 5 g, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 H_2 분위기 (벌룬) 하에 교반하였다. 조 반응 혼합물을 분석한 바, 대부분의 혼합물은 탈보호 아민, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-올이었다. 추가의 동등량의 Boc_2O (27.1 g, 124 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 황색 오일로 농축시켜, 중간체 C-3를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{21}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 227.2; m/z 실측치, 172.2 $[M+2H-tBu]^+$.

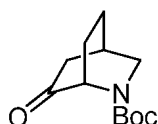
[0378] 중간체 C-4A: (R/S)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0379]

[0380] EtOAc (380 mL) 중의 중간체 C-3 (21.6 g, 95.0 mmol)의 용액에, IBX (31.9 g, 114 mmol)를 첨가하여, 불균일한 반응 혼합물을 80 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 완료 시에, 그 다음에 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하여, 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 EtOAc에 재용해시켜, 5% Na_2CO_3 수용액으로 1회 세정하였다. 수층을 추가로 EtOAc (2X)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 갈색 잔류물로 농축시켰다. 농축물을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 황색 고체로서의 중간체 C-4A를 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{19}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 225.1; m/z 실측치, 170.1 $[M+2H-tBu]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 °C)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 280 nm에서 $R_t = 1.91$ min.

[0381] 중간체 C-4B: (1S,4R)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

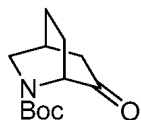


[0382]

[0383] 표제 화합물을 키랄팩 (Chiralpak) IC 컬럼 (5 μm , 250 x 20 mm), 20% iPrOH: 80% CO_2 의 이동상 및 80 mL/min의 유량 (온도 = 35 °C)을 이용하여 행한 중간체 C-4A의 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체로서 얻었다. 용리를 250 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도를 키랄팩 IC 컬럼 (5 μm , 150 x 4.6 mm), 20% iPrOH+(0.3% iPrNH₂): 80% CO_2 의 이동상 및 7분간에 걸친 3 mL/min의 유량 (온도 = 35 °C)을

이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 250 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도 100%, 1개의 피크로 용리함 (1.56 min 체류 시간). MS (ESI): $C_{12}H_{19}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 225.1; m/z 실측치, 170.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 4.42 - 4.15 (m, 1H), 3.62 - 3.34 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

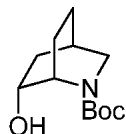
[0384] 중간체 C-4C: (1R,4S)-tert-부틸 6-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0385]

[0386] 표제 화합물을 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m, 250 x 20 mm), 20% iPrOH: 80% CO_2 의 이동상 및 80 mL/min의 유량 (온도 = 35 $^{\circ}C$)을 이용하여 행한 중간체 C-4A의 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체로서 얻었다. 용리를 250 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도를 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m, 150 x 4.6 mm), 20% iPrOH+(0.3% iPrNH₂): 80% CO_2 의 이동상 및 7 분간에 걸친 3 mL/min의 유량 (온도 = 35 $^{\circ}C$)을 이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 250 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도 100%, 1개의 피크로 용리함 (2.18 min 체류 시간). MS (ESI): $C_{12}H_{19}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 225.1; m/z 실측치, 170.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 4.41 - 4.13 (m, 1H), 3.57 - 3.31 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

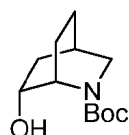
[0387] 중간체 C-5A: (R/S)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0388]

[0389] -78 $^{\circ}C$ 에서 L-셀렉트라이드 1 M 용액 (THF 중의 1 M, 1.7 mL, 1.7 mmol)을 건조 THF (3 mL) 중의 중간체 C-4A (150 mg, 0.666 mmol)의 용액에 첨가하여, 반응 혼합물을 그 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}C$ 로 가온시켜, 3 M NaOH (0.71 mL) 용액, 이어서 H_2O_2 용액 (H_2O 중의 30% w/w, 0.37 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 2상 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, THF를 제거하고, 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 오일로 농축시켜, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체 (114 mg, 0.502 mmol, 75%)로서의 중간체 C-5A를 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{21}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 227.2; m/z 실측치, 172.2 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.38 - 3.20 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.46 (d, J = 4.9 Hz, 9H), 1.43 - 1.37 (m, 1H).

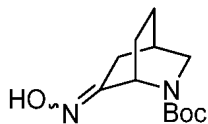
[0390] 중간체 C-5B: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0391]

[0392] 중간체 C-5B를 순수한 거울상 이성질체 중간체 C-4B 대신에 라세미 중간체 C-4A를 사용하여, 중간체 C-5A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{21}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 227.2; m/z 실측치, 172.1 $[M+2H-tBu]^+$.

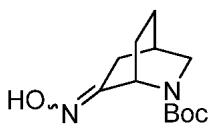
[0393] 중간체 C-6A: (R/S)-tert-부틸 6-(하이드록시이미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0394]

[0395] EtOH (5 mL)에 용해된 중간체 C-4A (324 mg, 1.44 mmol)를 포함하는 플라스크에, NEt₃ (1 mL, 7.2 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (300 mg, 4.32 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 70 °C로 가열하였다. 완료 시에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 농축시키고, H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 그 다음에 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 연보라색 고체 (351 mg)로서의 중간체 C-6A를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₂H₂₀N₂O₃에 대한 질량 계산치, 240.2; m/z 실측치, 184.1 [M+2H-tBu]⁺.

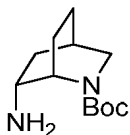
[0396] 중간체 C-6B: (1S,4R)-tert-부틸 6-(하이드록시이미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0397]

[0398] 중간체 C-6B를 순수한 거울상 이성질체 중간체 C-4B 대신에 라세미 중간체 C-4A를 사용하여, 중간체 C-6A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₂H₂₀N₂O₃에 대한 질량 계산치, 240.2; m/z 실측치 241.2 [M+H]⁺.

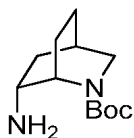
[0399] 중간체 C-7A: (R/S)-tert-부틸 6-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[0400]

[0401] MeOH (12 mL) 중의 NiCl₂ (373 mg, 2.88 mmol)와 중간체 C-6A (346 mg)의 혼합물을 -35 °C로 냉각시켜, NaBH₄ (1.09 g, 28.8 mmol)를 반응 혼합물에 조금씩 첨가하였다. NaBH₄의 완전 첨가 시에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 2시간 후에, 반응 혼합물을 H₂O로 킨칭하였다. 셀라이트를 첨가하여, 조 반응 혼합물을 30분간 교반하였다. 조 반응 혼합물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 암갈색 잔류물로 농축시켜, DCM과 15% NaOH 수용액의 혼합물에 재용해시켰다. 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 셀라이트를 통해 여과하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 오일로서의 중간체 C-7A (308 mg)를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₂₂N₂O₂에 대한 질량 계산치, 226.2; m/z 실측치 227.2 [M+H]⁺.

[0402] 중간체 C-7B: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

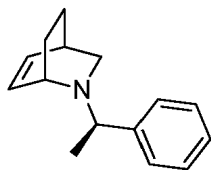


[0403]

[0404] 중간체 C-7B를 순수한 거울상 이성질체 중간체 C-6B 대신에 라세미 중간체 C-6A를 사용하여, 중간체 C-7A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₂H₂₂N₂O₂에 대한 질량 계산치, 226.2; m/z 실측치 227.2 [M+H]⁺.

[0405] 대체 경로 (2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-올):

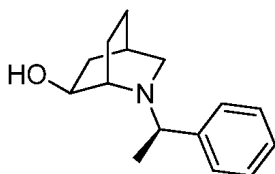
[0406] 중간체 C-8: (R/S)-2-((R)-1-페닐에틸)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔



[0407]

[0408] 중간체 C-8을 유사한 기질 상에서 문헌 [C. Chiu *et al. Synthetic Communications* **1996**, *26*, 577-584]의 절차에 따라 제조하였다. H₂O (5.4 mL)와 12 M HCl (5 mL)의 용액에, (+)- α -메틸-벤질아민 (6.95 mL, 54.6 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반하였다. 그 다음에, 포름알데히드 수용액 (4.06 mL, 54.6 mmol, H₂O 중의 37 wt.%) 및 1,3-사이클로헥사다이엔 (4 mL, 42 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 4일간 55 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하여, 조 반응 혼합물을 Et₂O (2X)로 추출하였다. 수상을 KOH로 염기성화하여, Et₂O (2X)로 추출하고, 고체 NaCl로 포화시켜, 다시 한 번 Et₂O로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 오렌지색 오일을 얻어, 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH (10% 2 M NH₃ 함유))로 정제하여, 황색을 띤 오렌지색 오일 (약 3:1 dr)로서의 중간체 C-8을 얻었다. 중간체 C-8을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 다음으로 넘겼다. MS (ESI): C₁₅H₁₉N에 대한 질량 계산치, 213.2; m/z 실측치, 214.2 [M+H]⁺.

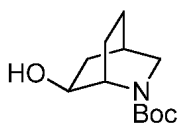
[0409] 중간체 C-9: (R/S)-2-((R)-1-페닐에틸)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-올



[0410]

[0411] 중간체 C-9를 유사한 기질 상에서 문헌 [F. Carroll *et al. J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191]의 절차에 따라 합성하였다. 0 °C에서 1 M BH₃-THF 용액 (THF 중의 1 M BH₃-THF, 68 mL, 68 mmol)을 첨가 깔때기를 통해 THF (42 mL) 중의 중간체 C-8 (2.88 g, 13.5 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. BH₃-THF의 완전 첨가 시에, 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 과잉량의 BH₃를 THF-H₂O 용액으로 켄칭하였다. 4 M NaOH (8 mL) 용액을 첨가한 후에, H₂O₂ (H₂O 중의 30% w/w, 8 mL)를 적가하여, 반응 혼합물을 40 °C로 가온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 2상 혼합물을 실온으로 냉각시켜, K₂CO₃를 한 번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켜, THF를 제거하고, DCM에 재용해시켰다. 조 반응 혼합물을 H₂O로 세정하여, 수상을 DCM (3X)으로 추출하였다. 그 다음에 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 농축물을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH (10% 2 M NH₃ 함유))로 정제하여, 오렌지색을 띤 갈색 폼 (1.35 g, 5.84 mmol, 43%)로서의 중간체 C-9를 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₂₁NO에 대한 질량 계산치, 231.2; m/z 실측치, 232.2 [M+H]⁺.

[0412] 중간체 C-10: (R/S)-tert-부틸 6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

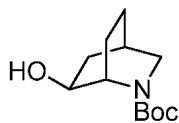


[0413]

[0414] 중간체 C-10을 라세미 중간체 C-9 대신에 라세미 중간체 C-2를 사용하여, 중간체 C-3와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₁₂H₂₁NO₃에 대한 질량 계산치, 227.2; m/z 실측치, 172.2 [M+2H-tBu]⁺. 중간체 C-10을 중간체 C-4A로 넘겨, 상술한 바와 같이 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체 (중간체 C-4B 또는 C-4C)로서 얻어질 수

있다.

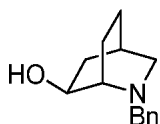
[0415] 중간체 C-11: (R/S)-2-벤질-6-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-3-온



[0416]

[0417] 중간체 C-11을 US3674793의 절차에 따라 합성하였다. 에탄올 (1.3 L) 중의 7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실산테틸 에스테르 (268.0 g, 1.72 mol)과 벤질아민 (170.0 g, 1.58 mol)의 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시켜, 반응 혼합물을 증발시켰다. 유성 잔류물을 200 °C에서 2시간 동안 교반하여, 저비점 부산물을 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 실온으로 냉각시켜, 메탄올 (1.0 L) 중의 수산화나트륨 (51.0 g, 1.27 mol) 용액으로 희석하여, 10분간 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 염수 (1.5 L)와 물 (750 mL)의 혼합물로 희석하였다. 수층을 다이클로로메탄 (3X)으로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시켜, 여과하여, 농축시켰다. 유성 잔류물을 다이아이소프로필 에테르 (400 mL)로 트리투레이션 (trituration)하여, 백색 고체로서의 중간체 C-11 (190.0 g, 0.82 mol, 48%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{14}H_{17}NO_2$ 에 대한 질량 계산치, 231.1; m/z 실측치 232.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.43 - 7.12 (m, 5H), 4.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.51 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 2H).

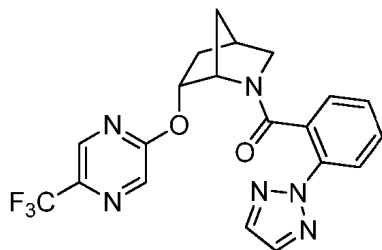
[0418] 중간체 C-2: 2-벤질-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-올



[0419]

[0420] 0 °C에서 아르곤 하에 THF (180 mL) 중의 수소화알루미늄리튬 (54.4 g, 1.43 mol)의 현탁액에, THF (720 mL) 중의 용액으로서 중간체 C-11 (170.0 g, 716.4 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음에, 조심스럽게 60 °C로 가열하여, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액을 0 °C로 냉각시켜, 디에틸 에테르 (540 mL)로 희석하였다. 이러한 현탁액에, 황산나트륨 10수화물 (450 g)을 조금씩 첨가하였다. 합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하여, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 헥산 (100 mL)으로 트리투레이션하여, 백색 고체로서의 중간체 C-2 (130.2 g, 0.60 mol, 84%)를 얻었다. MS (ESI): $C_{14}H_{19}NO$ 에 대한 질량 계산치, 217.2; m/z 실측치, 218.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 4.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.71 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 1.94 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 1H). 중간체 C-2를 중간체 C-4A로 넘겨, 상술한 바와 같이 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체 (중간체 C-4B 또는 C-4C)로서 얻어질 수 있다.

[0421] 실시예 1: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0422]

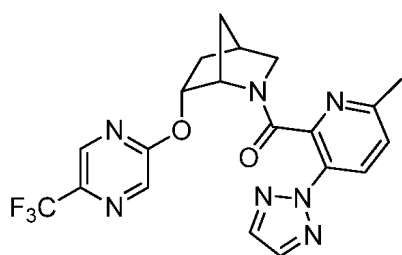
[0423] 단계 A: (R/S)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-8 (100 mg, 0.469 mmol)에, NaH (28 mg, 0.70 mmol, 광유 중의

60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (0.087 mL, 0.70 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 90 °C로 가열하였다. 3.5시간 동안 90 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하여, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (151 mg, 0.420 mmol, 90%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₆H₂₀F₃N₃O₃에 대한 질량 계산치, 359.1; m/z 실측치 304.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.27 - 8.24 및 8.16 - 8.12 (2m, 1H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.85 - 1.04 (m, 12H).

[0424] 단계 B: (R/S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (151 mg, 0.42 mmol)에, 다이옥산 (6 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3.25 시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₂F₃N₃O에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치 260.1 [M+H]⁺.

[0425] 단계 C: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (43 mg) 및 중간체 A-1 (24 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.4 mL, 2.32 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 완료 시에, 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (9 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₂₀H₁₇F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치 431.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 3H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 1H).

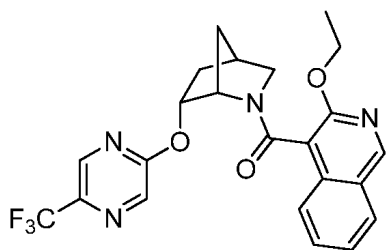
[0426] 실시예 2: (R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0427]

[0428] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-20을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₀H₁₈F₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치 446.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 5.01 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.60 - 1.48 (m, 3H).

[0429] 실시예 3: (R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



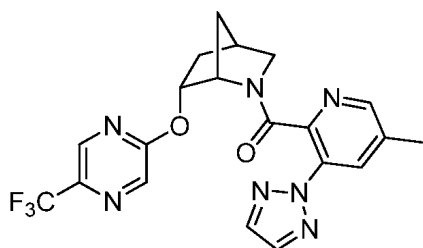
[0430]

[0431]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.87 (dt, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.68 - 4.39 (m, 3H), 3.87 (dt, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 11.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 4H).

[0432]

실시예 4: (R/S)-5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



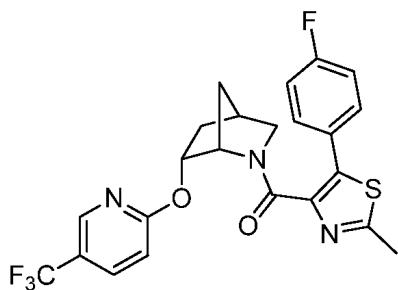
[0433]

[0434]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치 446.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 5.10 (dt, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 1.71 - 1.54 (m, 3H).

[0435]

실시예 5: (R/S)-(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0436]

[0437]

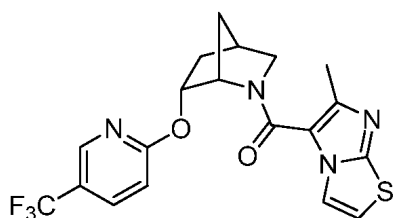
단계 A: (R/S)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. DMF (5 mL)에 용해된 중간체 B-8 (200 mg, 0.94 mmol)에, NaH (56 mg, 1.41 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (340 mg, 1.87 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 80 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 5.75시간 동안 80 $^{\circ}C$ 로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, H_2O 로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30%

EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (300 mg, 0.84 mmol, 89%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 359.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.47 - 8.37 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 6.87 - 6.68 (m, 1H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.80 - 1.09 (m 시리즈, 12H).

[0438] 단계 B: (R/S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (300 mg, 0.84 mmol)에, 다이옥산 (5 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 7시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (243 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 $[M+H]^+$.

[0439] 단계 C: (R/S)-(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-14 (24 mg, 0.10 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 완료 시에, 반응물을 H_2O 로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (40.3 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{23}H_{19}F_4N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 477.1; m/z 실측치 478.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.61 - 6.54 (m, 1H), 5.03 (dt, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 2H).

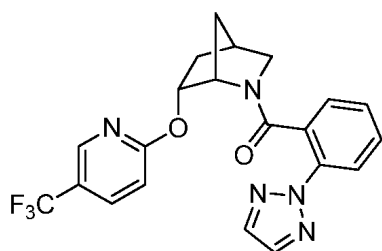
[0440] 실시예 6: (R/S)-(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0441]

[0442] 중간체 A-14 대신에 중간체 A-17을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 422.1; m/z 실측치 423.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (br.s, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 6.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H).

[0443] 실시예 7: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

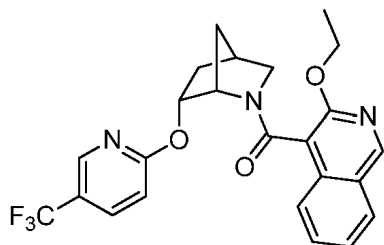


[0444]

[0445] 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주

회전 이성질체 기록됨) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 5.00 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H).

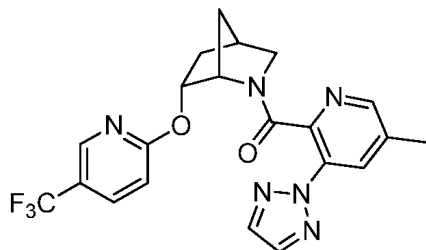
[0446] 실시예 8: (R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0447]

[0448] 중간체 A-21와, 시마즈 분취용 방법 X를 이용한 추가의 정제를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (buried m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.86 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

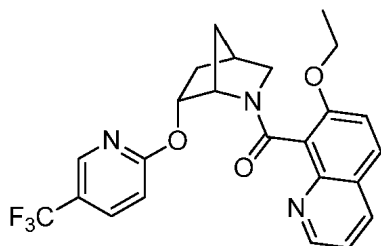
[0449] 실시예 9: (R/S)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0450]

[0451] 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.02 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 3H).

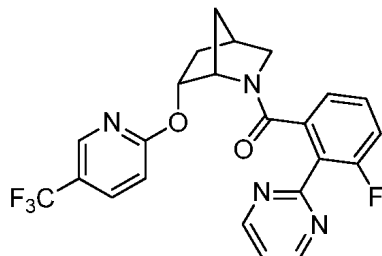
[0452] 실시예 10: (R/S)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0453]

[0454] 중간체 A-25를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이 동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.49 min (주 회전 이성질체).

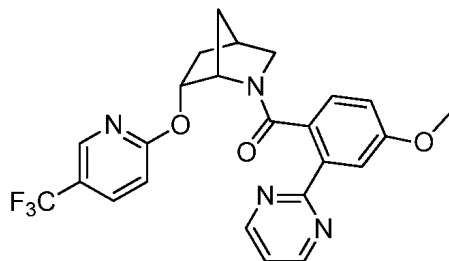
[0455] 실시예 11: (R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0456]

[0457] 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 3H), 5.06 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 1H).

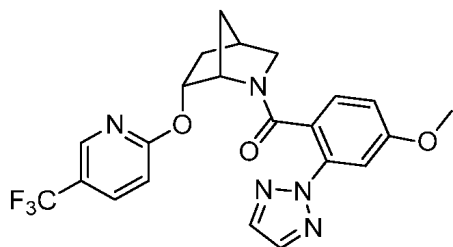
[0458] 실시예 12: (R/S)-(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0459]

[0460] 실시예 5 단계 B의 표제 화합물 (20 mg) 및 중간체 A-15 (15 mg, 0.066 mmol)에, DCM (0.8 mL) 및 DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T_3P (0.11 mL, 0.18 mmol, DMF 중의 50% 용액)를 적가하여, 혼합물을 45 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 완료 시에 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 $NaHCO_3$ 용액, 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (9.3 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 470.2; m/z 실측치 471.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H).

[0461] 실시예 13: (R/S)-4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0462]

[0463]

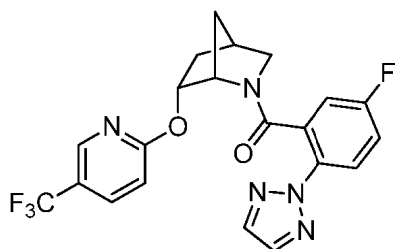
중간체 A-5를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치 460.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H).

[0464]

실시예 13의 ORTEP는 도 1에 나타나 있다.

[0465]

실시예 14: (R/S)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0466]

[0467]

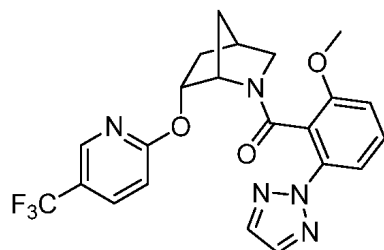
중간체 A-10을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 4H), 7.00 (ddd, J = 9.0, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 5.02 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.59 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 1H).

[0468]

실시예 14의 ORTEP는 도 2에 나타나 있다.

[0469]

실시예 15: (R/S)-2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



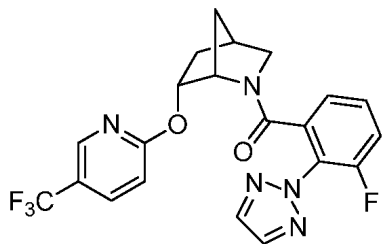
[0470]

[0471]

중간체 A-13을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치 460.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 11.0, 1.5

Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H).

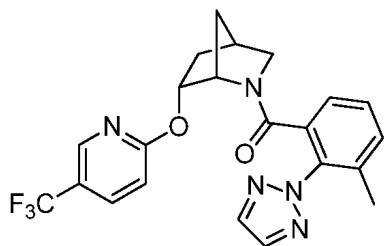
[0472] 실시예 16: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄은



[0473]

[0474] 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.16 (ddd, J = 9.9, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 3H), 5.06 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H).

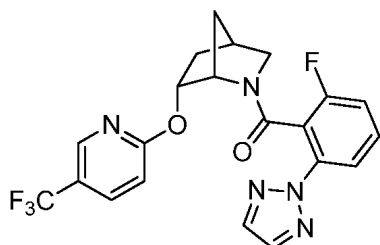
[0475] 실시예 17: (R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄은



[0476]

[0477] 중간체 A-22를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 3H), 5.09 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).

[0478] 실시예 18: (R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄은

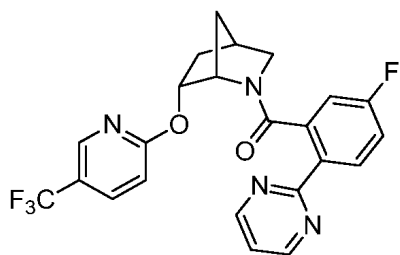


[0479]

[0480] 간체 A-11을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.61 (td, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 11.0, 3.2

Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 1H).

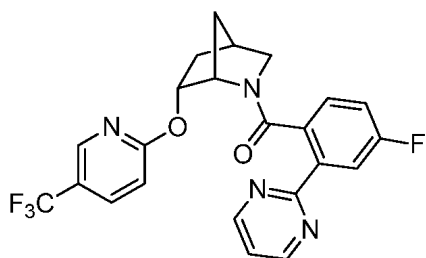
[0481] 실시예 19: (R/S)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0482]

[0483] 간체 A-7을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 8.8, 7.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.03 (dt, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.66 (dt, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H).

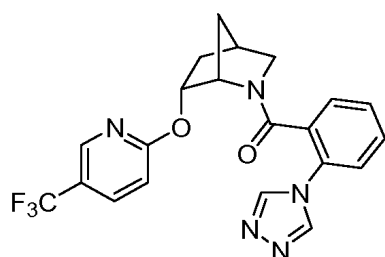
[0484] 실시예 20: (R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0485]

[0486] 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.84:0.16)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 5.03 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.65 (dt, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 1H).

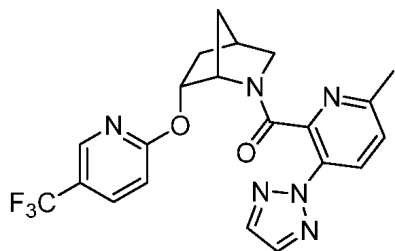
[0487] 실시예 21: (R/S)-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0488]

[0489] 중간체 A-9를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.1; m/z 실측치 430.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.84:0.16)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.44 (s, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 3.90 (br.s, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.05 - 0.86 (m, 1H).

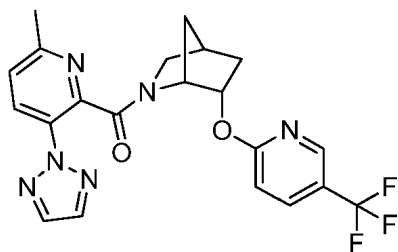
[0490] 실시예 22: (R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0491]

[0492] 중간체 A-20를 사용하여, 실시예 5와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 3H).

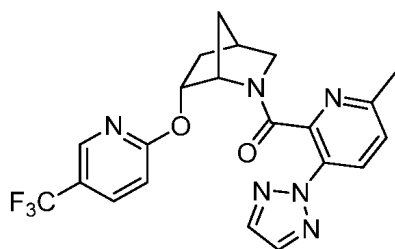
[0493] 실시예 23: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0494]

[0495] 표제 화합물, 실시예 25에 의해 확인된 절대 배열을 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m 250 x 21 mm), 20% EtOH: 80% CO_2 의 이동상 및 40 mL/min의 유량 (온도 = 40 $^{\circ}C$)을 이용하여 행한 실시예 22의 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체로서 얻었다. 용리를 270 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도를 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m, 250 x 4.6 mm), 20% EtOH: 80% CO_2 의 이동상 및 45 분간에 걸친 2 mL/min의 유량 (온도 = 40 $^{\circ}C$)을 이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 270 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. (거울상 이성질체 순도 >98%) 초기 마이너 피크, 이어서 두 번째의 메이저 피크 (회전 이성질체로 인함)의 2개의 피크로 용리됨, 6.77 min 및 23.40 min 체류 시간). MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR 데이터는 실시예 22와 일치한다.

[0496] 실시예 24: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



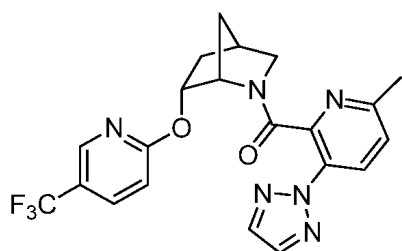
[0497]

[0498]

표제 화합물, 실시예 25에 의해 확인된 절대 배율을 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m 250 x 21 mm), 20% EtOH: 80% CO₂의 이동상 및 40 mL/min의 유량 (온도 = 40 °C)을 이용하여 행한 실시예 22의 키랄 SFC 정제에 의해 단일 거울상 이성질체로서 얻었다. 용리를 270 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도를 키랄팩 IC 컬럼 (5 μ m, 250 x 4.6 mm), 20% EtOH: 80% CO₂의 이동상 및 45 분간에 걸친 2 mL/min의 유량 (온도 = 40 °C)을 이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 270 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. (거울상 이성질체 순도 >98%) 초기 마이너 피크, 이어서 두 번째의 메이저 피크 (회전 이성질체로 인한)의 2개의 피크로 용리됨, 7.75 min 및 11.79 min 체류 시간). MS (ESI) C₂₁H₁₉F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 [M+H]⁺. ¹H NMR 데이터는 실시예 22와 일치한다.

[0499]

실시예 25: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0500]

[0501]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (8 mL)에 용해된 중간체 B-5 (422 mg, 1.98 mmol)에, NaH (119 mg, 2.97 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (718 mg, 3.96 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 4.75시간 동안 80 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (622 mg, 1.74 mmol, 88%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₁F₃N₆O₃에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 359.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.75:0.25)로서 존재하는 화합물) δ 8.44 - 8.37 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 0.75H), 7.73 - 7.66 (m, 0.25H), 6.82 - 6.77 (m, 0.75H), 6.73 - 6.68 (m, 0.25H), 5.44 - 5.37 (m, 0.25H), 5.34 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 0.75H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 9.6, 1.3 Hz, 0.75H), 3.13 (d, J = 9.5 Hz, 0.25H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 1.47 - 1.23 (m, 3H), 1.12 (s, 7H).

[0502]

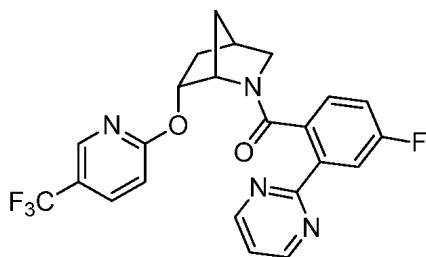
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (622 mg, 1.74 mmol)에, 다이옥산 (10 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (507 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₃F₃N₂O에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 [M+H]⁺.

[0503]

단계 C: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

[0504] DMF (4 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (100 mg) 및 중간체 A-20 (84 mg, 0.37 mmol)에, DIPEA (0.3 mL, 1.74 mmol) 및 HATU (142 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 완료 시에, 반응물을 H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (112 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체 순도를 키랄 팩 IC 컬럼 (5 μ m, 250 x 4.6 mm), 20% EtOH: 80% CO₂의 이동상 및 45 분간에 걸친 2 mL/min의 유량 (온도 = 40 °C)을 이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 270 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. (100% 단일 거울상 이성질체) 초기 마이너 피크, 이어서 두 번째의 메이저 피크 (회전 이성질체로 인함)의 2개의 피크로 용리됨, 7.69 min 및 11.90 min 체류 시간). MS (ESI) C₂₁H₁₉F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 [M+H]⁺. ¹H NMR 데이터는 실시예 22와 일치한다.

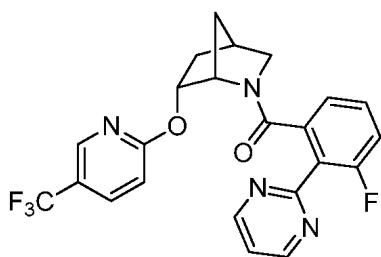
[0505] 실시예 26: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0506]

[0507] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₁₈F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.59 (ddd, *J* = 8.5, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 5.03 (dt, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.65 (dt, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 1H).

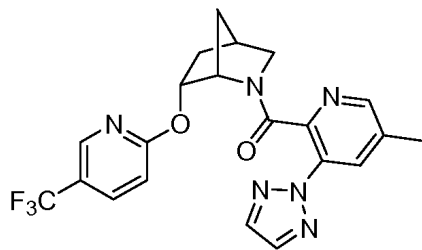
[0508] 실시예 27: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0509]

[0510] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₁₈F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 3H), 5.06 (dt, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 1H), 1.36 (dt, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 1H).

[0511] 실시예 28: (5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



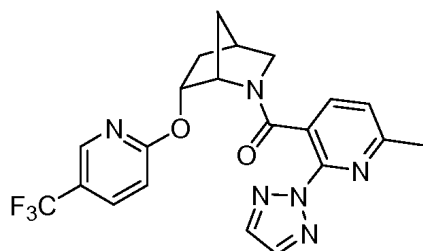
[0512]

[0513]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 5.02 (dt, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.69 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 3H).

[0514]

실시예 29: (6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



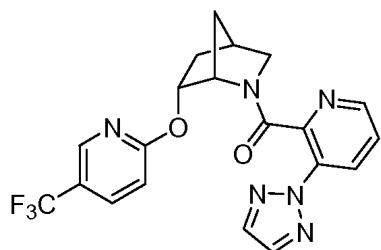
[0515]

[0516]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 1H).

[0517]

실시예 30: (3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



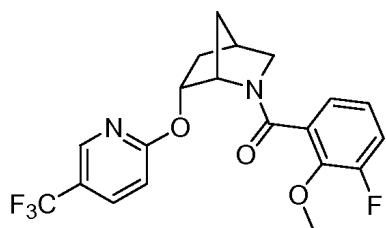
[0518]

[0519]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-28을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치 431.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.17 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.0, 1.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 3H).

[0520]

실시예 31: (3-플루오로-2-메톡시페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



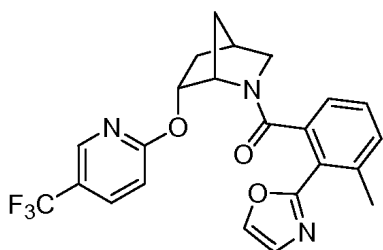
[0521]

[0522]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-18을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 410.1 m/z; 실측치 411.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 6.92 (ddd, J = 11.5, 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (d, 8.7 Hz, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 2H), 5.07 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 3.90 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.69 (dt, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H).

[0523]

실시예 32: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



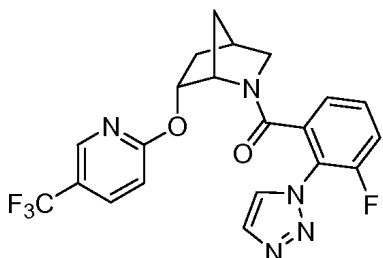
[0524]

[0525]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-27을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 443.1 m/z; 실측치 444.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 3H), 5.04 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.49 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 2H).

[0526]

실시예 33: (3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



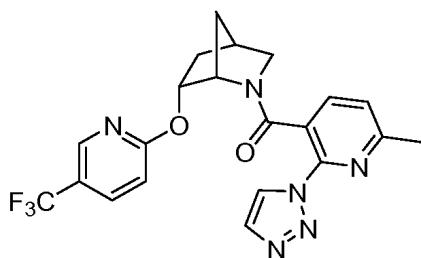
[0527]

[0528]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-33을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1 m/z 실측치 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.76:0.24)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.14 (dt, J = 9.9,

3.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 1H).

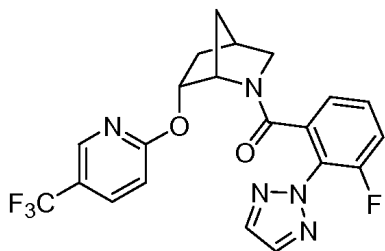
[0529] 실시예 34: (6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0530]

[0531] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-4를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2 m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 2H).

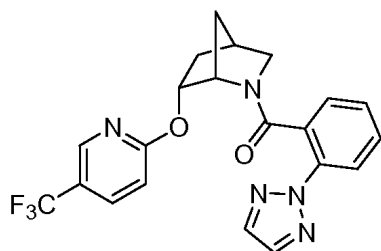
[0532] 실시예 35: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0533]

[0534] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1 m/z 실측치 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 9.9, 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 3H), 5.06 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).

[0535] 실시예 36: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

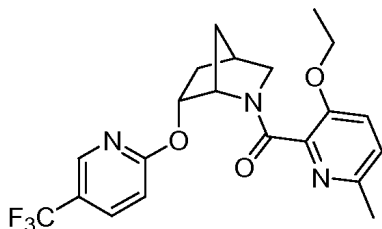


[0536]

[0537] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한

질량 계산치, 429.1 m/z 실측치 430.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 4.99 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.47 - 1.23 (m, 3H).

[0538] 실시예 37: (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

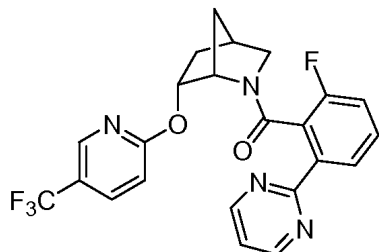


[0539]

[0540] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 에 대한

질량 계산치, 421.2; m/z 실측치 422.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 5.00 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 4H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 3H).

[0541] 실시예 38: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

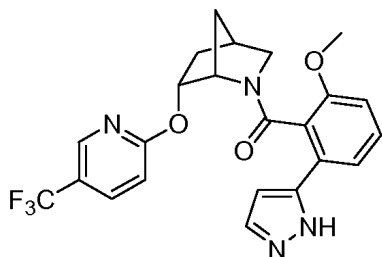


[0542]

[0543] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-6을 사용하고, 애질런트 분취용 방법 X 대신에 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 15 내지 80% EtOAc (10% MeOH 함유))에 의한 정제를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS

(ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 4.97 (dt, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.25 - 1.18 (m, 1H).

[0544] 실시예 39: (2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



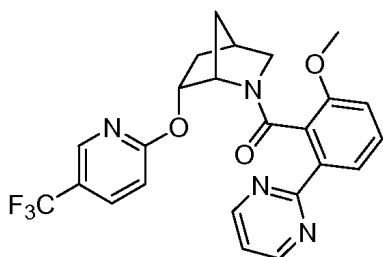
[0545]

[0546]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-30을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실험치 459.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 3.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.55 - 1.22 (m, 3H).

[0547]

실시예 40: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



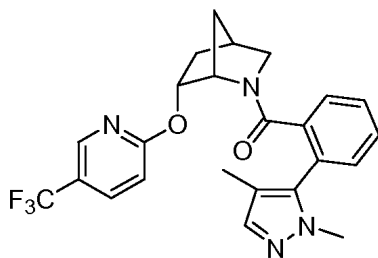
[0548]

[0549]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 470.2; m/z 실험치 471.1 $[M+H]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 R_t = 2.01 및 2.24 min (주 회전 이성질체).

[0550]

실시예 41: (2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0551]

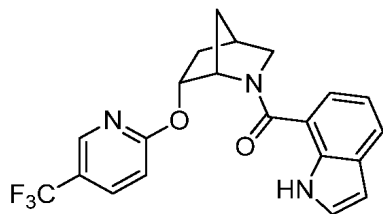
[0552]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 456.2; m/z 실험치 457.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 1H).

[0553]

실시예 42: (1H-인돌-7-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로

[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온



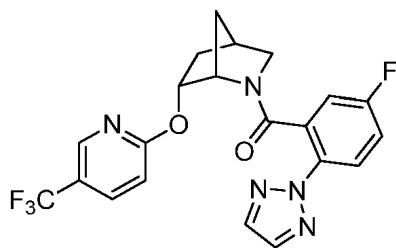
[0554]

[0555]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-29를 사용하고, 애질런트 분취용 방법 X 대신에 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60% EtOAc (10% MeOH 함유))에 의한 정제를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 401.1; m/z 실측치 402.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.67 (br. s, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.30 (dt, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H).

[0556]

실시예 43: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



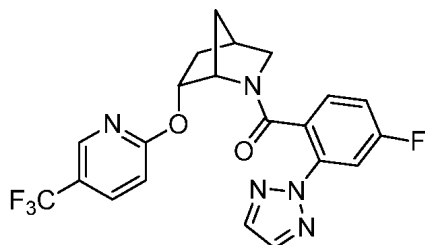
[0557]

[0558]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 3H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 5.01 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.58 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 1H).

[0559]

실시예 44: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0560]

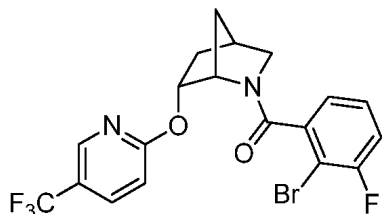
[0561]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz,

1H), 6.52 (td, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 5.01 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).

[0562]

실시예 45: (2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



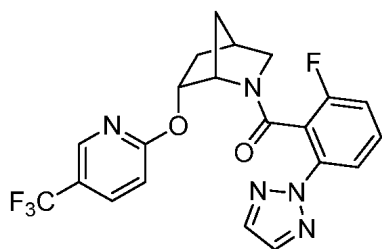
[0563]

[0564]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-32를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.0; m/z 실측치 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.73 (br. s, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.23 (br. s, 1H), 3.73 (dt, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 11.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.46 (dt, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H).

[0565]

실시예 46: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



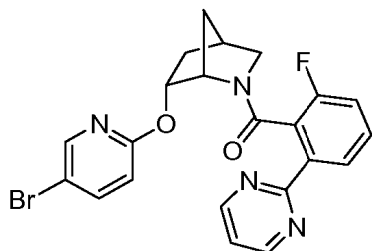
[0566]

[0567]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.60 (td, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.96 (dt, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.64 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).

[0568]

실시예 47: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



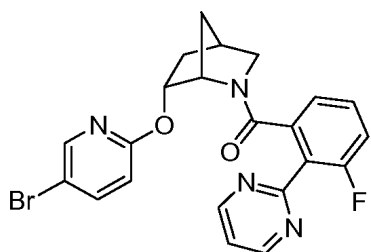
[0569]

[0570] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (101 mg, 0.474 mmol)에, NaH (38 mg, 0.95 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1.0 mL)로 린스한 다음에, 5-브로모-2-플루오로피리딘 (0.078 mL, 0.76 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3.25시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (149 mg, 0.40 mmol, 85%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₆H₂₁BrN₂O₃에 대한 질량 계산치, 368.1; m/z 실측치 369.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 화합물은 회전 이성질체의 혼합물 (0.75:0.25)로서 존재함) δ 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.75H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.25H), 6.63 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 0.75H), 6.57 - 6.52 (m, 0.25H), 5.29 (dt, J = 9.8, 3.0 Hz, 0.25H), 5.22 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 0.75H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 0.75H), 3.15 - 3.09 (m, 0.25H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 7H).

[0571] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (149 mg, 0.404 mmol)에, 다이옥산 (5 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3.25시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (128 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₃BrN₂O에 대한 질량 계산치, 268.0; m/z 실측치 269.0 [M+H]⁺.

[0572] 단계 C: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온. DMF (1.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-6 (24 mg, 0.11 mmol)에, DIPEA (0.25 mL, 1.45 mmol) 및 HATU (41 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 완료 시에, 반응물을 H₂O로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (20 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₁₈BrFN₄O₂에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실측치 469.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.79:0.21)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 4.86 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 1H).

[0573] 실시예 48: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

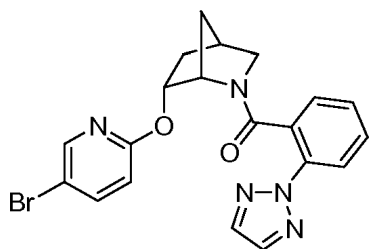


[0574]

[0575] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₁₈BrFN₄O₂에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실측치 469.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.40

(d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.31 (dt, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 0.98 - 0.87 (m, 1H).

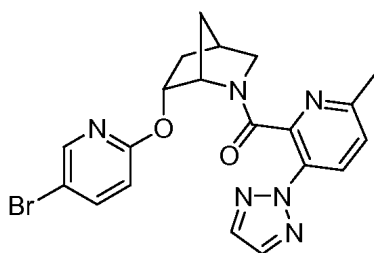
[0576] 실시예 49: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0577]

[0578] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}BrN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 439.1; m/z 실험치 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.75 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.89 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.59 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H).

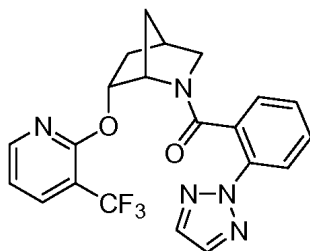
[0579] 실시예 50: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온



[0580]

[0581] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-20을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 454.1; m/z 실험치 455.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.85: 0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.70 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 4.82 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.65 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 3H).

[0582] 실시예 51: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0583]

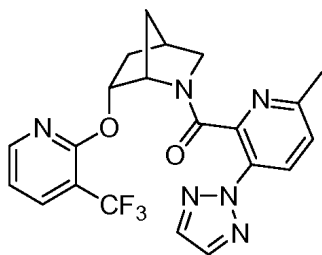
[0584] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (101 mg, 0.474 mmol)에, NaH (38 mg, 0.95 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1.0 mL)로 린스한 다음에, 2-플루오로

-3-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.091 mL, 0.76 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (87 mg, 0.24 mmol, 51%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₁F₃N₂O₃에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 303.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.68:0.32)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.35 - 8.25 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.63 (br. s, 1H), 1.48 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

[0585] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (86 mg, 0.24 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시켜, 백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (76.5 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₃F₃N₂O에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 [M+H]⁺.

[0586] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.8 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (25 mg) 및 중간체 A-1 (18 mg, 0.093 mmol)에, DIPEA (75 μL, 0.44 mmol) 및 HATU (36 mg, 0.093 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (29 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₈F₃N₅O₂에 대한 질량 계산치, 429.1; m/z 실측치 430.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.76:0.24)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.93 - 7.82 (m, 4H), 7.81 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.75 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H).

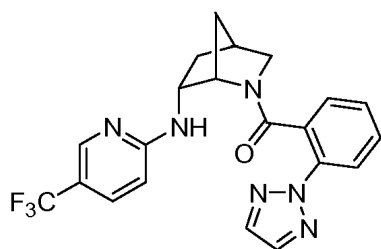
[0587] 실시예 52: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0588]

[0589] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-20을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₁₉F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.72:0.28)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.97 (dt, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 3.70 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.58 - 1.15 (m, 3H).

[0590] 실시예 53: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0591]

[0592]

단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (9 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 Pd(OAc)₂ (24 mg, 0.035 mmol) 및 라세미체 BINAP (22 mg, 0.035 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N₂로 퍼징하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (159 mg, 0.874 mmol), 중간체 B-10 (204 mg) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (121 mg, 1.22 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 70 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 세정된 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50%)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (198 mg, 0.554 mmol, 63%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₂F₃N₃O₂에 대한 질량 계산치, 357.2; m/z 실측치 358.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 1.48 및 1.22 (2개의 s, 9H).

[0593]

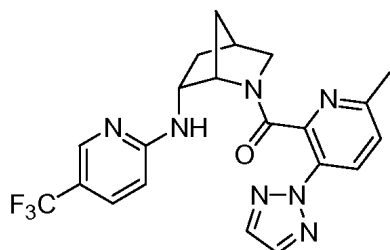
단계 B: 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (198 mg, 0.554 mmol)에, 다이옥산 (14 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (183 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₄F₃N₃에 대한 질량 계산치, 257.1; m/z 실측치 258.1 [M+H]⁺.

[0594]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-1 (19 mg, 0.10 mmol)에, DIPEA (94 μL, 0.55 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.10 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 25 내지 100% EtOAc (10% MeOH 함유))로 정제하여, 표제 화합물 (20 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₉F₃N₆O에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치 429.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.10 (s, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 1H), 6.77 - 6.56 (m, 2H), 3.96 (br. s, 1H), 3.64 (br. s, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.03 (m, 2H), *1 H DMSO-d₆ 피크에 파묻힘.

[0595]

실시예 54: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0596]

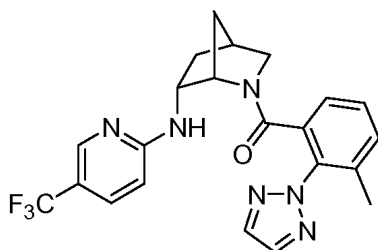
[0597]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-20을 사용하고, 실리카 겔 크로마토그래피 대신에 애질런트 분취용 방법 X에 의한

정제를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실험치 444.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.92 min (주 회전 이성질체).

[0598]

실시예 55: (3-페틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



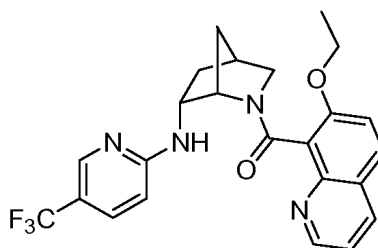
[0599]

[0600]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-22를 사용하고, 실리카 겔 크로마토그래피 대신에 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 442.2; m/z 실험치 443.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.85 min (주 회전 이성질체).

[0601]

실시예 56: (7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



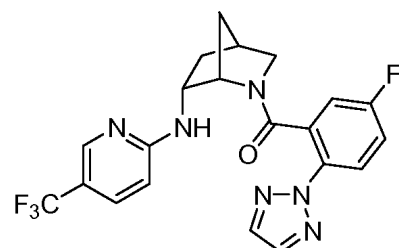
[0602]

[0603]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-25를 사용하고, 실리카 겔 크로마토그래피 대신에 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 456.2; m/z 실험치 457.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.45 min (주 회전 이성질체).

[0604]

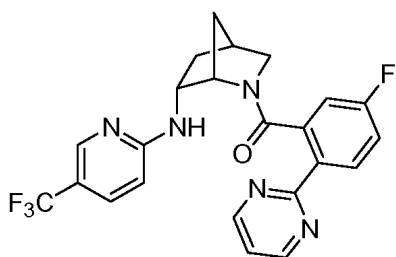
실시예 57: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0605]

[0606] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치 447.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 1H), 6.67 - 6.47 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (br. s, 1H), 3.42 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).

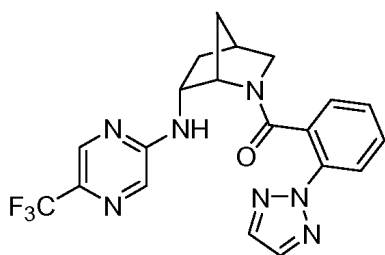
[0607] 실시예 58: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0608]

[0609] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하고, 실리카 겔 크로마토그래피 대신에 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.88 (br. s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.53 (m, 2H), 3.96 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.21 - 0.99 (m, 3H). *1 H DMSO- d_6 피크에 포함됨.

[0610] 실시예 59: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0611]

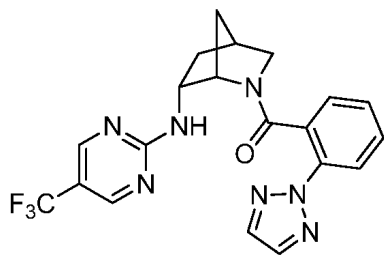
[0612] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 B-10 (44 mg) 및 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (45 mg, 0.25 mmol)에, K_2CO_3 (43 mg, 0.31 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 70 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 3.5시간 동안 70 $^{\circ}C$ 로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H_2O 로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 45% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (31 mg, 0.087 mmol, 42%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{21}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 303.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.38 - 8.25 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 6.25 - 6.12 및 5.57 - 5.44 (2m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 0.80 (m, 12H).

[0613] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl.

EtOAc (0.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (31 mg, 0.087 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 다이옥산 (2 mL) 중의 추가의 4 M HCl을 첨가하였다. 1.25시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (31 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 $[M+H]^+$.

[0614] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (2.0 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (29 mg) 및 중간체 A-1 (18 mg, 0.096 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (37 mg, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 완료 시에, 반응물을 H_2O 로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (8 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.27 min (주 회전 이성질체).

[0615] 실시예 60: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0616]

[0617] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. MeCN (5 mL) 중의 중간체 B-10 (218 mg, 1.03 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (225 mg, 1.23 mmol) 및 Et_3N (0.21 mL, 1.54 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 90 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H_2O 로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50%)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (263 mg, 0.734 mmol, 71%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 303.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.54-8.36 (m, 2H), 6.18 - 6.09 및 5.82-5.71 (2개의 m, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.12 (3.00, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.77 - 1.18 (m, 12H), 1.12-1.02 (m, 1H).

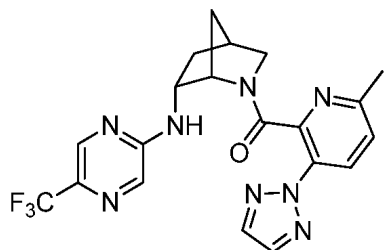
[0618] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (263 mg, 0.73 mmol)에, 다이옥산 (6 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (230 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 $[M+H]^+$.

[0619] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (35 mg) 및 중간체 A-1 (25 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (34 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치, 430.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리

지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.18 min (주 회전 이성질체).

[0620]

실시예 61: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



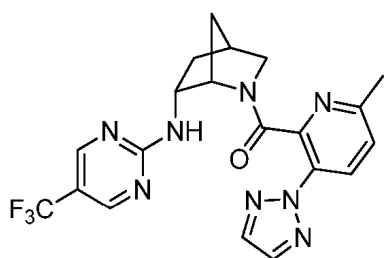
[0621]

[0622]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.21 (dt, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H).

[0623]

실시예 62: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



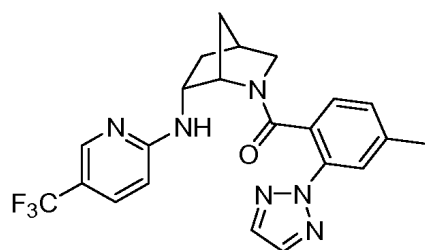
[0624]

[0625]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.73:0.27)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.60 (dt, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 1H).

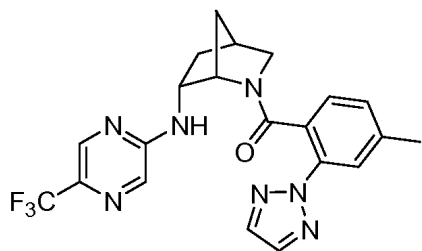
[0626]

실시예 63: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



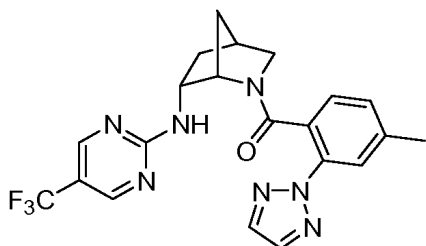
[0627]

[0628] 실시예 64: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



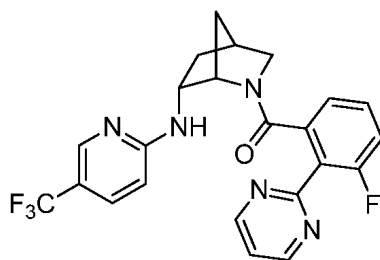
[0629]

[0630] 실시예 65: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0631]

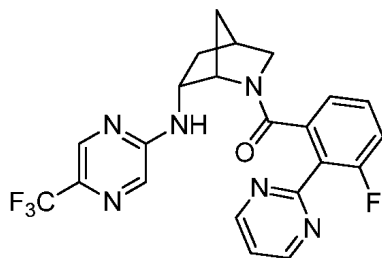
[0632] 실시예 66: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0633]

[0634] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.26 - 1.17 (m, 1H), 1.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

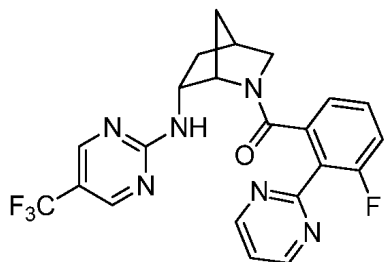
[0635] 실시예 67: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0636]

[0637] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 1H). *1H 용매 피크에 파묻힘.

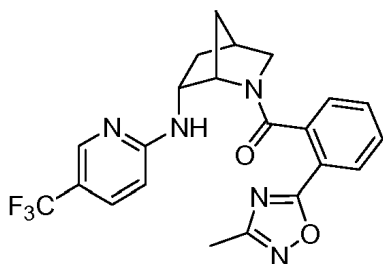
[0638] 실시예 68: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0639]

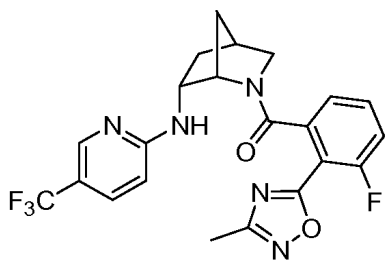
[0640] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H).

[0641] 실시예 69: (2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



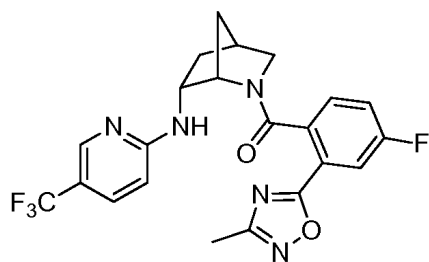
[0642]

[0643] 실시예 70: (3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0644]

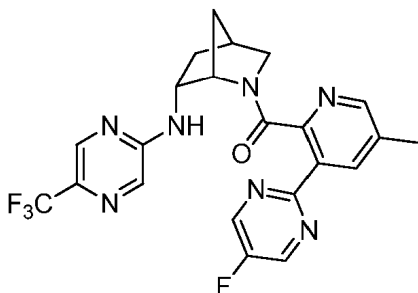
[0645] 실시예 71: (4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0646]

[0647]

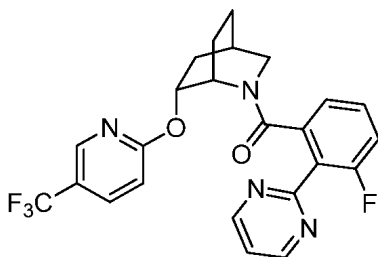
실시예 72: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[0648]

[0649]

실시예 73: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.



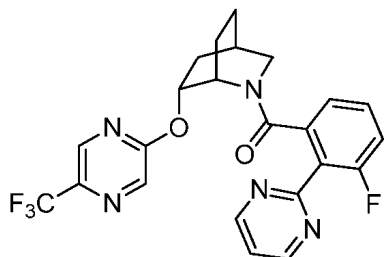
[0650]

[0651]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. 표제 화합물의 거울상 이성질체 순도를 키랄막 AZ-H 컬럼 (5 μm , 250 x 4.6 mm), 35% EtOH+(0.2%TEA): 65% CO₂의 이동상 및 45 분간에 걸친 2 mL/min의 유량 (온도 = 40 $^{\circ}\text{C}$)을 이용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. 용리를 230 nm에서의 흡광도에 따라 모니터링하였다. 거울상 이성질체 순도 100%, 메이저 피크로 용리됨 (R_t = 10.8 min). MS (ESI): C₂₄H₂₀F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}\text{C}$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.18 min (주 회전 이성질체).

[0652]

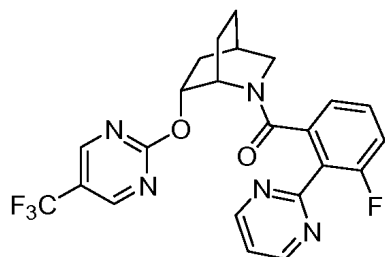
실시예 74: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올



[0653]

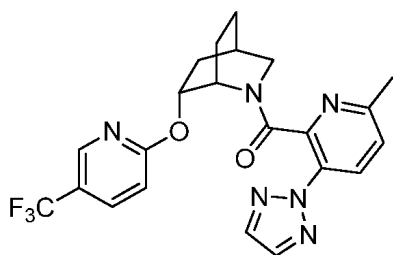
[0654] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 77과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 473.2; m/z 실측치, 474.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.39 min (주 회전 이성질체).

[0655] 실시예 75: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0656]

[0657] 실시예 76: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[0658]

[0659] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실레이트. DMF (7 mL)에 용해된 중간체 C-5B (196 mg, 0.862 mmol)에, NaH (69 mg, 1.7 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (250 mg, 1.38 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 90분간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 키텅하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (250 mg, 0.671 mmol, 78%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{18}H_{23}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 372.2; m/z 실측치 373.0 $[M+H]^+$.

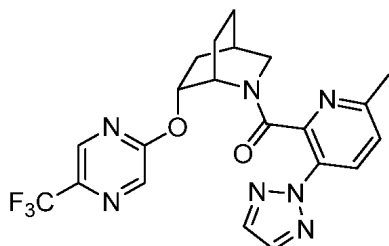
[0660] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 $\cdot xHCl$. EtOAc (8 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (250 mg, 0.671 mmol)에, 다이옥산 (0.84 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 272.1; m/z 실측치 273.1 $[M+H]^+$.

[0661] 단계 C: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (35 mg) 및 중간체 A-40 (75 mg, 0.15 mmol, 42% 순도)에, DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol) 및 HATU (54 mg, 0.14 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (28 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min

(온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.14 min (주 회전 이성질체).

[0662]

실시예 77: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0663]

[0664]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 C-5B (52 mg, 0.23 mmol)에, NaH (18 mg, 0.46 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (45 µL, 0.37 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 키텅하여, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (75 mg, 0.20 mmol, 88%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₂F₃N₃O₃에 대한 질량 계산치, 373.1; m/z 실측치 317.9 [M+2H-tBu]⁺.

[0665]

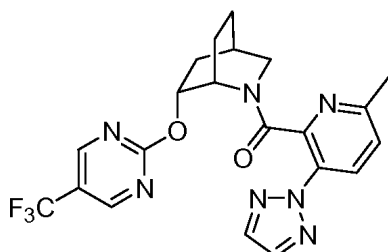
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 · xHCl. EtOAc (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (75 mg, 0.20 mmol)에, 다이옥산 (0.25 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 미반응 출발 물질을 나타내었다. 추가의 동등량의 다이옥산 (0.25 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (55 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₄F₃N₃O에 대한 질량 계산치, 273.1; m/z 실측치 274.1 [M+H]⁺.

[0666]

단계 C: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (27 mg) 및 중간체 A-40 (58 mg, 0.12 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.59 mmol) 및 HATU (41 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (5.2 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치, 460.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (s, 2H), 7.13 - 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H).

[0667]

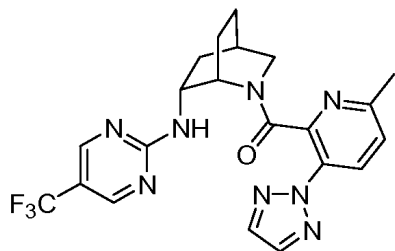
실시예 78: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0668]

[0669]

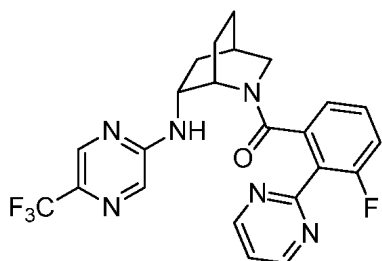
실시예 79: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0670]

[0671]

실시예 80: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



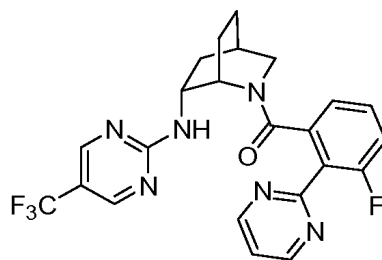
[0672]

[0673]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 472.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.44 min (주 회전 이성질체).

[0674]

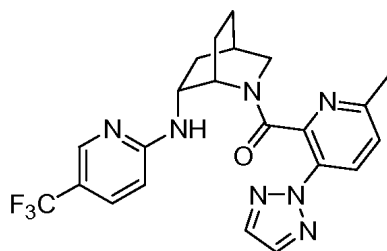
실시예 81: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0675]

[0676]

실시예 82: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

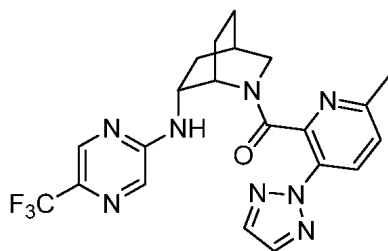


[0677]

[0678]

실시예 83: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진

-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[0679]

[0680]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. MeCN (4 mL) 중의 중간체 C-7B (193 mg, 0.853 mmol)를 포함하는 마이크로파 바이알에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (0.1 mL, 0.82 mmol) 및 Et₃N (0.14 mL, 1.02 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑 (bench top)으로 가열 환류하였다. 반응 완료 시에, 조 반응 혼합물을 농축시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (245 mg, 0.658 mmol, 77%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₃F₃N₄O₂에 대한 질량 계산치; 372.2, m/z 실측치 373.2 [M+H]⁺.

[0681]

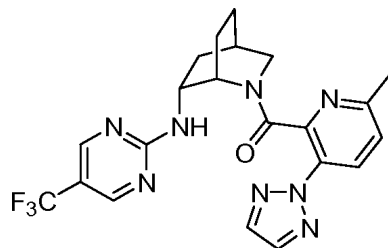
단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (8 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (245 mg, 0.658 mmol)에, 다이옥산 (0.82 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (179 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₅F₃N₄에 대한 질량 계산치, 272.1; m/z 실측치 273.1 [M+H]⁺.

[0682]

단계 C: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (1.3 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (35 mg) 및 중간체 A-40 (75 mg, 0.15 mmol, 42 % 순도)에, DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol) 및 HATU (54 mg, 0.14 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (26 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₂₁F₃N₈O에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치, 459.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.97 min (주 회전 이성질체).

[0683]

실시예 84: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



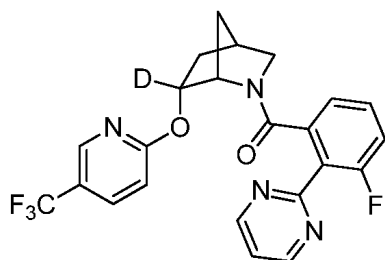
[0684]

[0685]

실시예

85:

(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-²H)-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



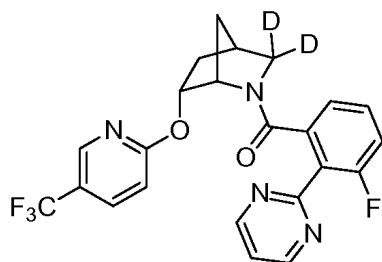
[0686]

[0687]

중간체 B-5의 환원을 L-셀렉트라이드 대신에 NaBD₄로 행하여, 실시예 27과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₁₇DF₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 1H).

[0688]

실시예 86: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]- (3-²H, ²H)-헵탄-2-일)메탄올.



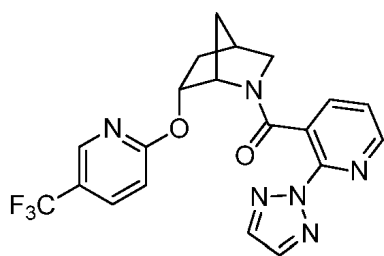
[0689]

[0690]

중간체 B-1의 디스-알더 반응 (Diels-Alder reaction)을 포름알데히드 대신에 포름알데히드-d₂를 사용하여 행하여, 실시예 27과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₁₆D₂F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 460.1; m/z 실측치, 461.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 0.96 - 0.86 (m, 1H).

[0691]

실시예 87: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



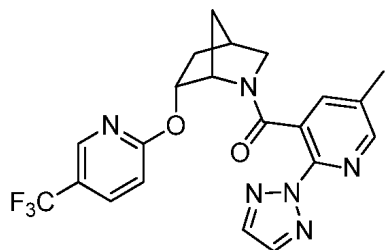
[0692]

[0693]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-39를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₀H₁₇F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치, 431.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.43 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.18 -

8.11 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.12 - 6.90 (m, 2H), 5.08 (dt, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.57 (dt, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 11.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 2H).

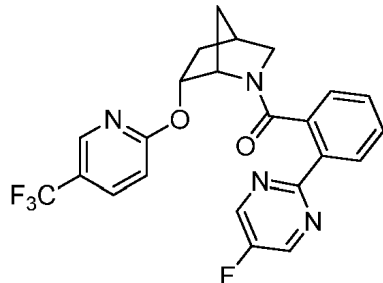
[0694] 실시예 88: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0695]

[0696] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-38을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.54 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 11.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H).

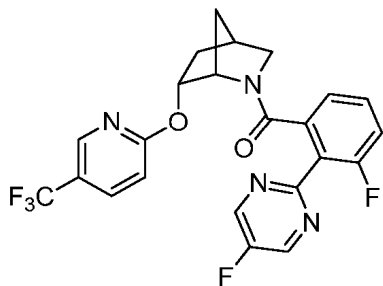
[0697] 실시예 89: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0698]

[0699] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 - 8.80 (m, 2H), 8.17 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.61 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (dt, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H).

[0700] 실시예 90: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



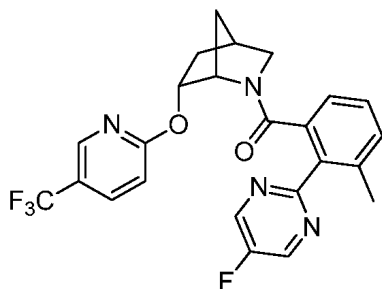
[0701]

[0702]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 476.1; m/z 실측치, 477.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.39 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 1H).

[0703]

실시예 91: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



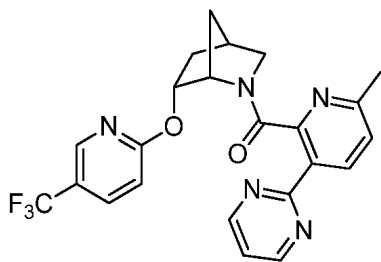
[0704]

[0705]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-36을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 2H), 5.17 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.37 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 1H).

[0706]

실시예 92: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



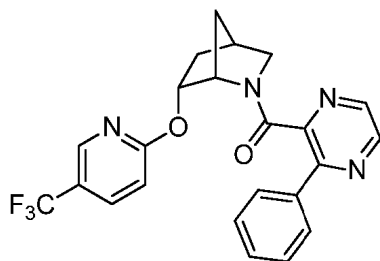
[0707]

[0708]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 8.2

Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.99 (dt, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.66 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.49 (dt, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H).

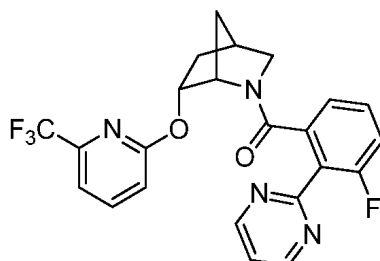
[0709] 실시예 93: (3-페닐피라진-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0710]

[0711] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-43을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 440.1; m/z 실측치, 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 3H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.95 (dt, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 1H).

[0712] 실시예 94: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0713]

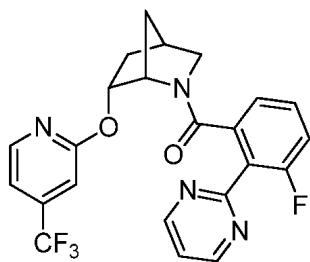
[0714] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. DMF (1 mL)에 용해된 중간체 B-5 (50 mg, 0.23 mmol)에, NaH (19 mg, 0.47 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1.0 mL)로 린스한 다음에, 2-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.045 mL, 0.38 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 투명한 오일로서의 표제 화합물 (29 mg, 0.080 mmol, 34%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 303.1 $[M+2H-tBu]^+$.

[0715] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (28 mg, 0.078 mmol)에, 다이옥산 (0.1 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 4시간 후에, 반응물을 농축시켜, 펑크색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (23 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 $[M+H]^+$.

[0716] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1.1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (23 mg) 및 중간체 A-2 (25

mg, 0.094 mmol)에, DIPEA (81 μ L, 0.47 mmol) 및 HATU (33 mg, 0.086 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (15 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₁₈F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.84:0.16)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.26 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 1.60 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.38 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 1H).

[0717] 실시예 95: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0718]

[0719] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (101 mg, 0.47 mmol)에, NaH (38 mg, 0.95 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.10 mL, 0.76 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 황갈색 고체로서의 표제 화합물 (16 mg, 0.045 mmol, 10%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₁F₃N₂O₃에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 359.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 5.35 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.41 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.53 - 0.93 (m, 10H).

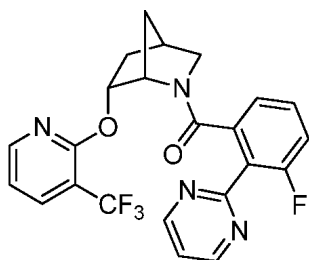
[0720] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (0.1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (16 mg, 0.045 mmol)에, 다이옥산 (0.1 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (16 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₃F₃N₂O에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.2 [M+H]⁺.

[0721] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (16 mg) 및 중간체 A-2 (13 mg, 0.060 mmol)에, DIPEA (56 μ L, 0.33 mmol) 및 HATU (23 mg, 0.060 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (3.4 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₁₈F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H),

5.16 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.38 (dt, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 1H).

[0722]

실시예 96: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0723]

[0724]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (101 mg, 0.47 mmol)에, NaH (38 mg, 0.95 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.10 mL, 0.76 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (87 mg, 0.24 mmol, 51%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₁F₃N₂O₃에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 303.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.35 - 8.25 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.42 (dt, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.48 (dt, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

[0725]

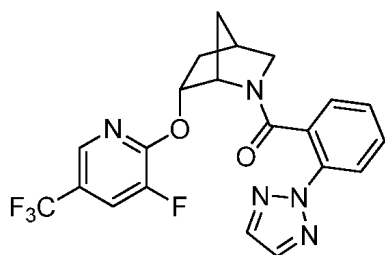
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (0.9 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (86 mg, 0.24 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (77 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₃F₃N₂O에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 [M+H]⁺.

[0726]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (28 mg) 및 중간체 A-2 (23 mg, 0.11 mmol)에, DIPEA (98 μL, 0.57 mmol) 및 HATU (40 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (5.4 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₁₈F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.40 (dt, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 1H).

[0727]

실시예 97: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0728]

[0729]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (70 mg, 0.33 mmol) 및 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (90 mg, 0.49 mmol)에, NaH (18 mg, 0.46 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였더니, 반응 혼합물의 분석 후에, 주로 출발 물질이 나타났다. 그 다음에 추가의 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.05 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 70 °C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였더니, 반응 혼합물의 분석 후에 여전히 출발 물질이 잔류하는 것으로 나타났다. 추가의 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.05 mL)을 다시 첨가하여, 반응 혼합물을 추가로 4.5시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 추가의 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.05 mL)을 첨가하여, 반응물을 하룻밤 동안 교반하였다. 이 후에, 분석에 따르면, 여전히 불완전한 변환을 나타내었지만, 반응물을 실온으로 냉각시켜, H₂O로 켄칭하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하고, 합한 유기물을 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₀F₄N₂O₃에 대한 질량 계산치, 376.1; m/z 실측치 321.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.67:0.33)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.37 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 3.41 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.63 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).

[0730]

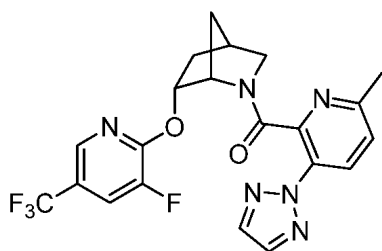
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (130 mg, 0.345 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황색 오일로서의 단계 B의 표제 화합물 (114 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₂F₄N₂O에 대한 질량 계산치, 276.1; m/z 실측치 277.1 [M+H]⁺.

[0731]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.9 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (28.5 mg) 및 중간체 A-1 (19 mg, 0.1 mmol)에, DIPEA (0.13 mL, 0.73 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.1 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (18 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₇F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.64 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 3H).

[0732]

실시예 98: (1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



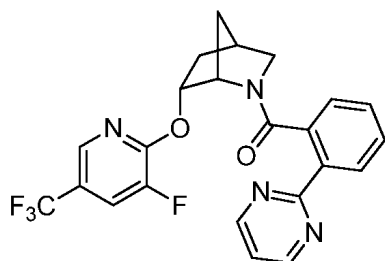
[0733]

[0734]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 97과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 462.1; m/z 실측치, 463.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.79:0.21)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.96 (dt, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.72 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 4H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 2H).

[0735]

실시예 99: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



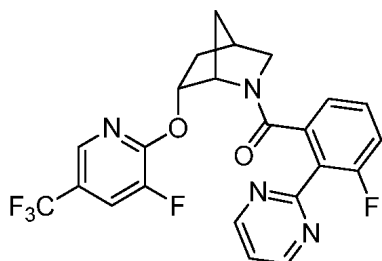
[0736]

[0737]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 97과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.69 (dt, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).

[0738]

실시예 100: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



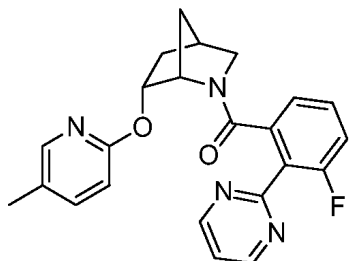
[0739]

[0740]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 97과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 476.1; m/z 실측치, 477.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.13 - 7.03

(m, 2H), 5.10 (dt, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.45 - 3.29 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.40 (dt, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.18 - 0.99 (m, 1H).

[0741] 실시예 101: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



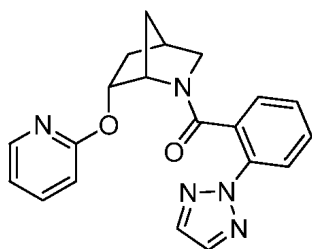
[0742]

[0743] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (101 mg, 0.47 mmol)에, NaH (38 mg, 0.95 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-클로로-5-메틸피리딘 (0.08 mL, 0.76 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (16 mg, 0.053 mmol, 11%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 304.2; m/z 실측치 305.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.35 (dt, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H).

[0744] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (0.1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (16 mg, 0.053 mmol)에, 다이옥산 (0.1 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (15 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0745] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (16 mg) 및 중간체 A-2 (16 mg, 0.07 mmol)에, DIPEA (69 μL , 0.40 mmol) 및 HATU (28 mg, 0.073 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (6 mg)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치, 405.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H).

[0746] 실시예 102: (2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0747]

[0748]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (5 mL)에 용해된 중간체 B-5 (150 mg, 0.70 mmol)에, NaH (37 mg, 0.91 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-플루오로피리딘 (0.10 mL, 1.13 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 7시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (73 mg, 0.25 mmol, 36%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₆H₂₂N₂O₃에 대한 질량 계산치, 290.2; m/z 실측치 291.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.11 (ddd, J = 5.1, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.70 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.29 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.63 (m, 1H), 1.38 (dt, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).

[0749]

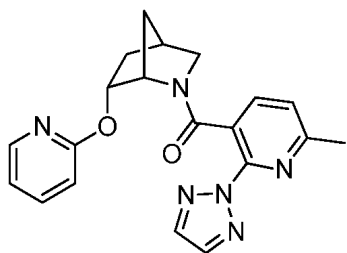
단계 B: (1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (73 mg, 0.25 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (68 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₄N₂O에 대한 질량 계산치, 190.1; m/z 실측치 191.1 [M+H]⁺.

[0750]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (23 mg) 및 중간체 A-1 (18 mg, 0.094 mmol)에, DIPEA (0.17 mL, 0.99 mmol) 및 HATU (36 mg, 0.094 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (22 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₉N₅O₂에 대한 질량 계산치, 361.2; m/z 실측치, 362.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.84 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.60 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 3H).

[0751]

실시예 103: (6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



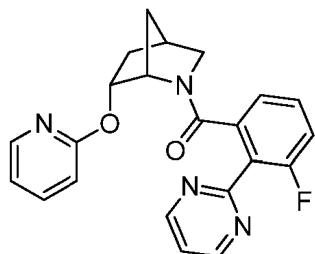
[0752]

[0753]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 102와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치, 377.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.86 (s, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 4.98 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 3H).

[0754]

실시예 104: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



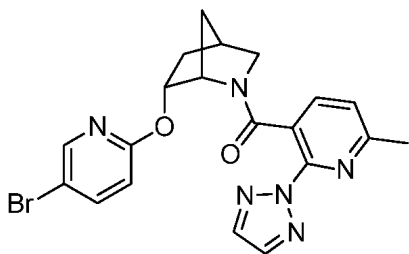
[0755]

[0756]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 102와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.1; m/z 실측치, 391.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.32 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 1H).

[0757]

실시예 105: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



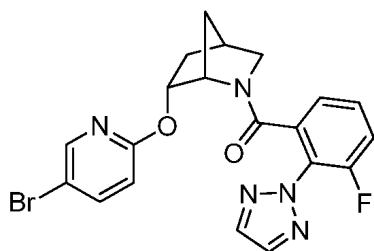
[0758]

[0759]

중간체 A-6 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 454.1; m/z 실측치, 455.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.87 (s, 2H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.59 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.38

(d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 1H).

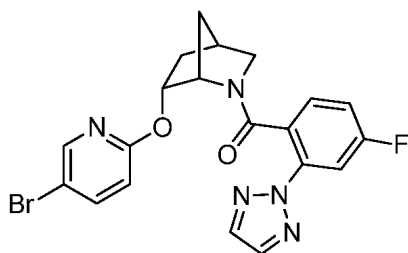
[0760] 실시예 106: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0761]

[0762] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.87 (s, 2H), 7.85 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.91 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 1H), 4.95 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.31 (dt, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 1H).

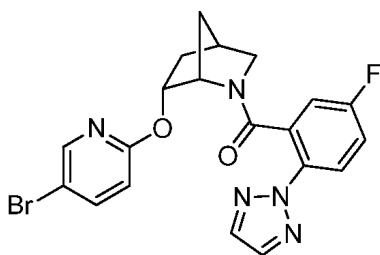
[0763] 실시예 107: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0764]

[0765] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 4.91 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (dt, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 3H).

[0766] 실시예 108: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

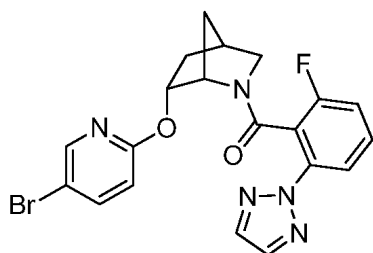


[0767]

[0768] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ 에 대한

질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.0, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 1H).

[0769] 실시예 109: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

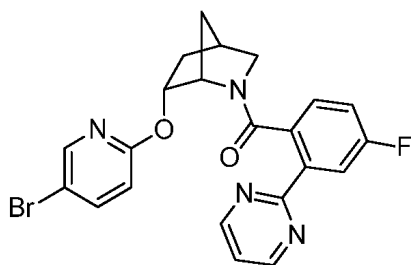


[0770]

[0771] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ 에 대한

질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.83 (s, 2H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.75 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 1H).

[0772] 실시예 110: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.

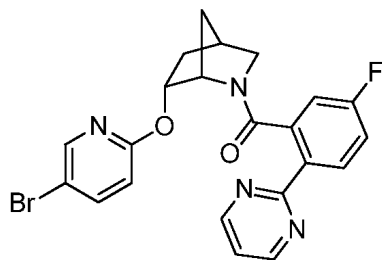


[0773]

[0774] 중간체 A-6 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ 에 대한

질량 계산치, 468.1; m/z 실측치, 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 2H), 4.93 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 1H).

[0775] 실시예 111: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



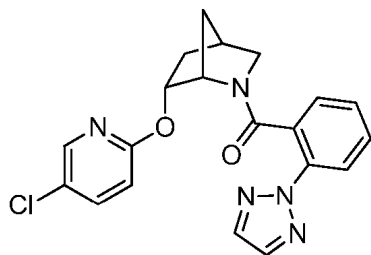
[0776]

[0777]

중간체 A-6 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실측치, 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.23 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 1H).

[0778]

실시예 112: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0779]

[0780]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (5 mL)에 용해된 중간체 B-5 (150 mg, 0.70 mmol)에, NaH (37 mg, 0.91 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 5-클로로-2-플루오로피리딘 (0.11 mL, 1.13 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 7시간 동안 70 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (149 mg, 0.46 mmol, 65%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{21}ClN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 324.1; m/z 실측치 325.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

[0781]

단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (149 mg, 0.46 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시켜, 무색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (129 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}ClN_2O$ 에 대한 질량 계산치, 224.1; m/z 실측치 225.1 $[M+H]^+$.

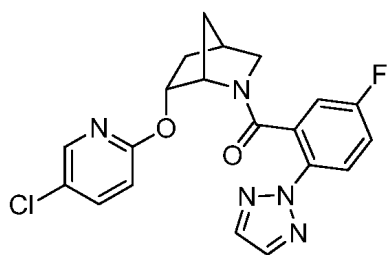
[0782]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (32 mg) 및 중간체 A-1 (25 mg, 0.14 mmol)에, DIPEA (0.25 mL, 1.5 mmol) 및 HATU (51 mg, 0.135 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동

안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (34 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₂₀H₁₈ClN₅O₂에 대한 질량 계산치, 395.1; m/z 실측치 396.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.85 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.59 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 1H).

[0783]

실시예 113: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



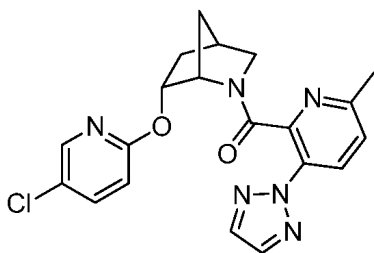
[0784]

[0785]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 112와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₀H₁₇ClN₅O₂에 대한 질량 계산치, 413.1; m/z 실측치 414.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.85 - 7.79 (m, 3H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 1H).

[0786]

실시예 114: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



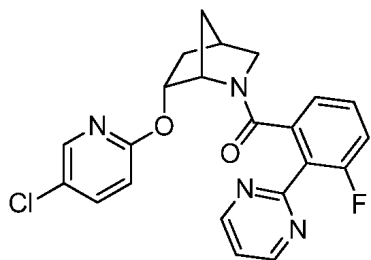
[0787]

[0788]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 112와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₀H₁₉ClN₆O₂에 대한 질량 계산치, 410.1; m/z 실측치 411.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 3H).

[0789]

실시예 115: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



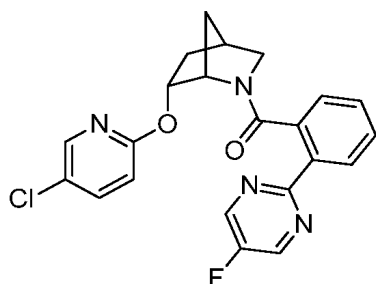
[0790]

[0791]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 112와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.84:0.16)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 5.02 (dt, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.33 (dt, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 1H).

[0792]

실시예 116: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



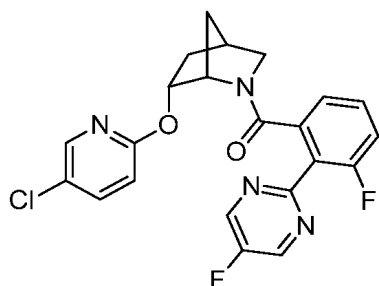
[0793]

[0794]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 112와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.81 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.00 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.41 (dt, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 1H).

[0795]

실시예 117: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



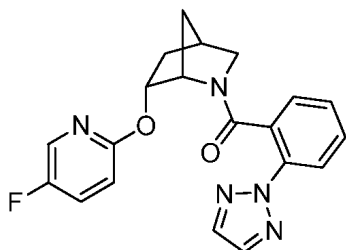
[0796]

[0797]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 112와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 442.1; m/z 실측치, 443.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물

(0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 5.06 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H). 1H 용매 피크에 파묻힘.

[0798] 실시예 118: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



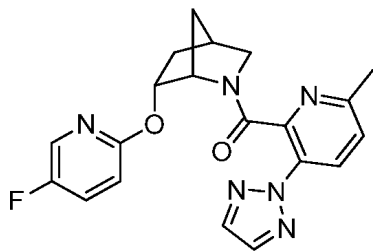
[0799]

[0800] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (200 mg, 0.94 mmol)에, NaH (41 mg, 1.03 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2,5-다이플루오로피리딘 (0.11 mL, 1.22 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 3시간 동안 60 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (193 mg, 0.63 mmol, 67%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₆H₂₁FN₃O₃에 대한 질량 계산치, 308.2; m/z 실측치 309.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 5.21 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

[0801] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (193 mg, 0.63 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (182 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₃FN₂O에 대한 질량 계산치, 208.1; m/z 실측치 209.1 [M+H]⁺.

[0802] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (32 mg) 및 중간체 A-1 (27 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.13 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (31 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₈FN₅O₂에 대한 질량 계산치, 379.1; m/z 실측치, 380.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.85 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 3H).

[0803] 실시예 119: ((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



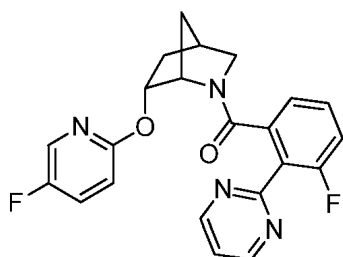
[0804]

[0805]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 118과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 394.2; m/z 실측치, 395.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 4.84 (dt, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 3H).

[0806]

실시예 120: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



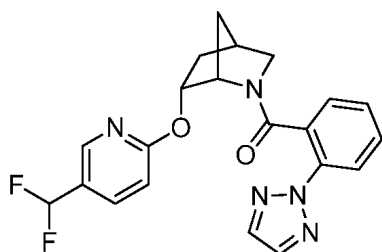
[0807]

[0808]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 118과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.1; m/z 실측치, 409.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.30 (dt, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 1H).

[0809]

실시예 121: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0810]

[0811]

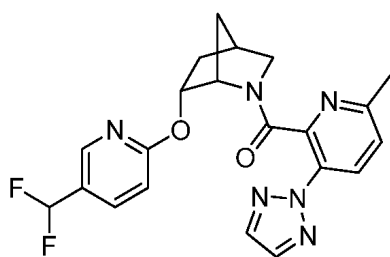
단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (3 mL)에 용해된 중간체 B-5 (200 mg, 0.94 mmol)에, NaH (41 mg, 1.03 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리딘 (0.15 mL, 1.22 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 60 °C로 가열하였다. 3시간 동안 60 °C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을

EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (76 mg, 0.22 mmol, 24%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₂F₂N₂O₃에 대한 질량 계산치, 340.2; m/z 실측치 341.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.46 (m, 2H), 5.32 (dt, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.40 (dt, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.40 (dt, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).

[0812] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (4 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (76 mg, 0.22 mmol)에, 다이옥산 (1 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (74 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₄F₂N₂O에 대한 질량 계산치, 240.1; m/z 실측치 241.1 [M+H]⁺.

[0813] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (24 mg) 및 중간체 A-1 (20 mg, 0.095 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 킨칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (29 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₉F₂N₅O₂에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치, 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.60 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.00 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.60 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H).

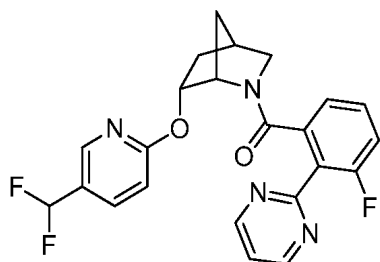
[0814] 실시예 122: ((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0815]

[0816] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 121과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₀F₂N₆O₂에 대한 질량 계산치, 426.2; m/z 실측치, 427.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H).

[0817] 실시예 123: ((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



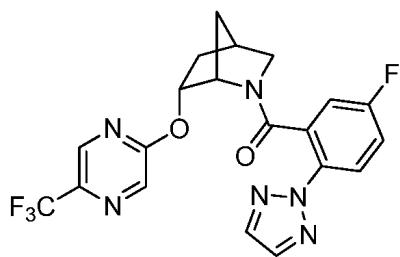
[0818]

[0819]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 121과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 440.1; m/z 실측치, 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.07 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.35 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 1H).

[0820]

실시예 124: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0821]

[0822]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. DMF (5 mL)에 용해된 중간체 B-5 (125 mg, 0.59 mmol)에, NaH (47 mg, 1.17 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크 측면을 추가의 DMF (1 mL)로 린스한 다음에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진(0.12 mL, 0.94 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (89 mg, 0.25 mmol, 42%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 359.2; m/z 실측치 304.0 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.08 (s, 9H).

[0823]

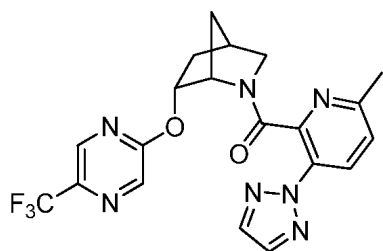
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (89 mg, 0.25 mmol)에, 다이옥산 (0.3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황색 오일로서의 단계 B의 표제 화합물 (80 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치 260.1 $[M+H]^+$.

[0824]

단계 C: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (24 mg) 및 중간체 A-10 (20 mg, 0.097 mmol)에, DIPEA (84 μ L, 0.49 mmol) 및 HATU (34 mg, 0.089 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하

였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 길슨 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (17 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₆F₄N₆O₂에 대한 질량 계산치, 448.1; m/z 실측치, 449.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.52 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.49 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 1.46 - 1.21 (m, 1H).

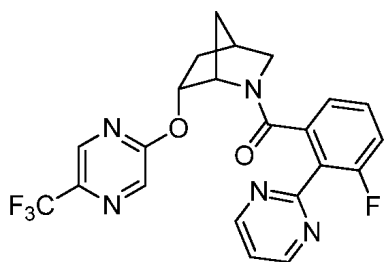
[0825] 실시예 125: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0826]

[0827] 중간체 A-10 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₀H₁₈F₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치, 446.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dt, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 2H).

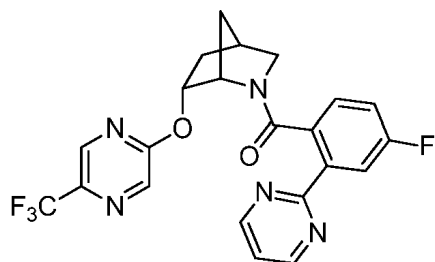
[0828] 실시예 126: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0829]

[0830] 중간체 A-10 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₁₇F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.76:0.24)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.44 (dt, J = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 1H).

[0831] 실시예 127: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



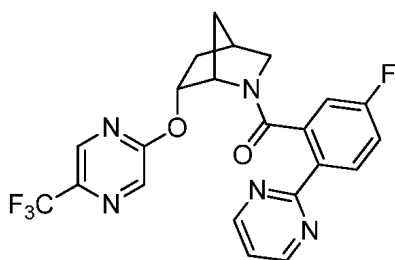
[0832]

[0833]

중간체 A-10 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H).

[0834]

실시예 128: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



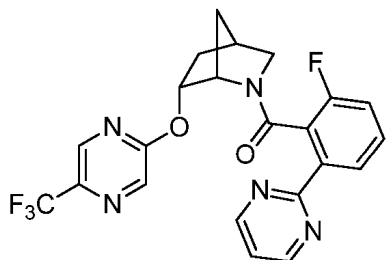
[0835]

[0836]

중간체 A-10 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.61 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.52 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H).

[0837]

실시예 129: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



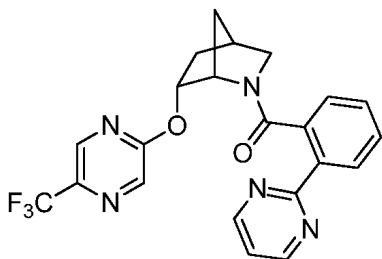
[0838]

[0839]

중간체 A-10 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.35 - 8.33 (m,

1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.43 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.07 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.55 - 1.53 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 1H).

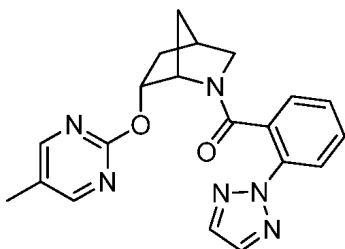
[0840] 실시예 130: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0841]

[0842] 중간체 A-10 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 124와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.1; m/z 실측치, 442.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.58 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H).

[0843] 실시예 131: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0844]

[0845] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 B-5 (106 mg, 0.497 mmol) 및 2-클로로-5-메틸피리미딘 (93 mg, 0.72 mmol)에, NaH (40 mg, 0.99 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 H_2O 로 토크닝하고, EtOAc로 희석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60% EtOAc)에 의한 농축물의 정제로, 무색 고체로서의 표제 화합물 (129 mg, 0.422 mmol, 85%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{23}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 305.2; m/z 실측치 306.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.68:0.32)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.29 (s, 2H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.07 (s, 9H).

[0846] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (129 mg, 0.422 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 무색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (147 mg)을

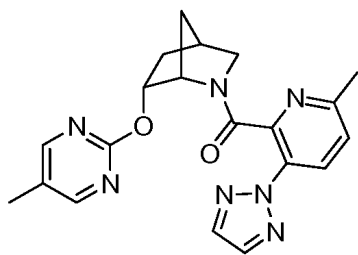
얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{15}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 205.1; m/z 실측치 206.1 $[M+H]^+$.

[0847]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.8 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (34 mg) 및 중간체 A-1 (29 mg, 0.16 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (59 mg, 0.16 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (20 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치, 377.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.11 (s, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.62 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 4H), 1.53 (dt, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H).

[0848]

실시예 132: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



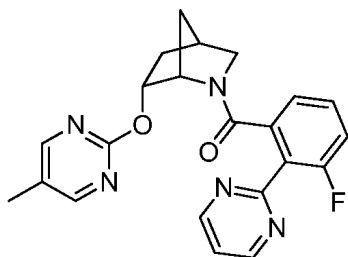
[0849]

[0850]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.2; m/z 실측치, 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81 (dt, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.72 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 1H).

[0851]

실시예 133: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0852]

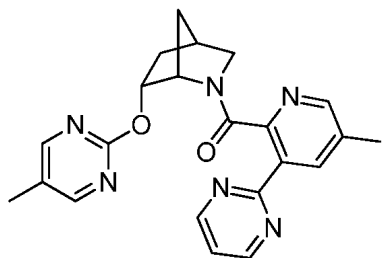
[0853]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 405.2; m/z 실측치, 406.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.75:0.25)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 5.00 (dt, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.12 - 1.07 (m, 1H). 1H 용매 피크에 포함됨.

[0854]

실시예 134: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사

이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



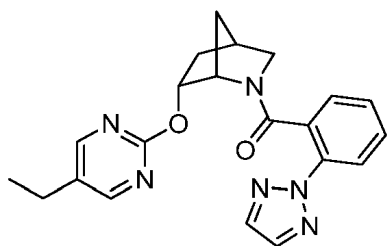
[0855]

[0856]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 402.2; m/z 실측치, 403.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.60:0.40)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 3.76 (dt, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.74 - 1.53 (m, 3H). 1H 용매 피크에 포함됨.

[0857]

실시예 135: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[0858]

[0859]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (4 mL)에 용해된 중간체 B-5 (120 mg, 0.563 mmol) 및 2-클로로-5-에틸피리미딘 (128 mg, 0.9 mmol)에, NaH (29 mg, 0.73 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 킨칭하고, EtOAc로 회석하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의한 농축물의 정제로, 무색 고체로서의 표제 화합물 (160 mg, 0.501 mmol, 89%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 319.2; m/z 실측치 320.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.34 (s, 2H), 5.21 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.40 (dt, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.55 (dt, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 3H), 1.09 (s, 9H).

[0860]

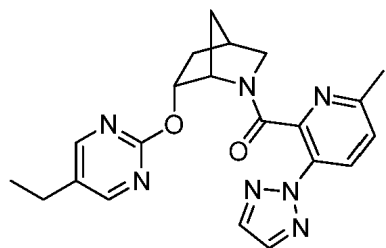
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (1.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (160 mg, 0.501 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시켜, 무색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (148 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{17}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 219.1; m/z 실측치 220.1 $[M+H]^+$.

[0861]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (37 mg) 및 중간체 A-1 (30 mg, 0.16 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol) 및 HATU (61 mg, 0.16 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 킨칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켰다.

농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 표제 화합물 (33 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치, 391.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.14 - 7.16 (m, 7H), 6.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (dt, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.62 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.53 (dt, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

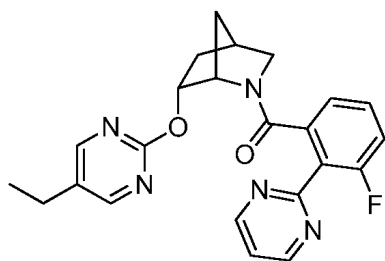
[0862] 실시예 136: ((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0863]

[0864] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{23}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 405.2; m/z 실측치, 406.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.69:0.31)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.08 - 8.01 (m, 3H), 7.80 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 1.65 (dt, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 3H).

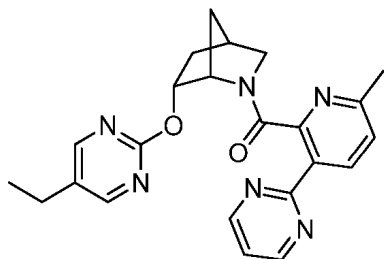
[0865] 실시예 137: ((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[0866]

[0867] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치, 420.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 5.00 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 1H). 1H 용매 피크에 과몰함.

[0868] 실시예 138: ((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



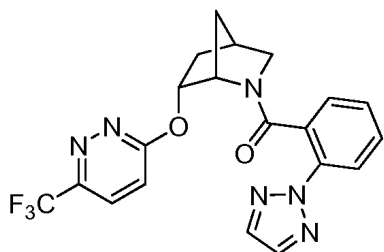
[0869]

[0870]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 416.2; m/z 실측치, 417.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , , 회전 이성질체의 혼합물 (0.63:0.37)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.17 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 1.67 (dt, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.7 Hz, 3H).

[0871]

실시예 139: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0872]

[0873]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 B-5 (106 mg, 0.457 mmol) 및 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진 (120 mg, 0.66 mmol)에, NaH (40 mg, 0.99 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 음에, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 킨칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의한 농축물의 정제로, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (189 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 359.2; m/z 실측치 304.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.59 (dt, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 3.43 (dt, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

[0874]

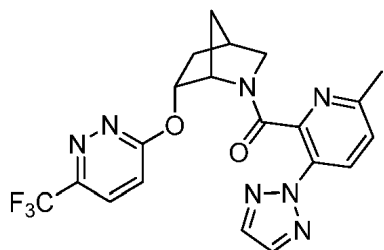
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 · xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (189 mg, 0.53 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (146 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치 260.1 $[M+H]^+$.

[0875]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (34 mg) 및 중간체 A-1 (24 mg, 0.126 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.126 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석하였더니, 미반응 출발 물질이 나타났으며, 추가의 중간

체 A-1 (10 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (33 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₇F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치, 431.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.08 min (주 회전 이성질체).

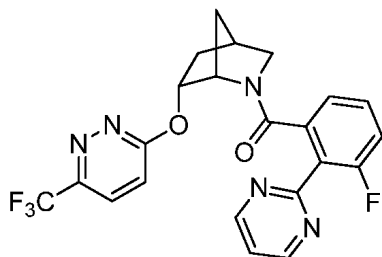
[0876] 실시예 140: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0877]

[0878] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₀H₁₈F₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치, 446.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 2H).

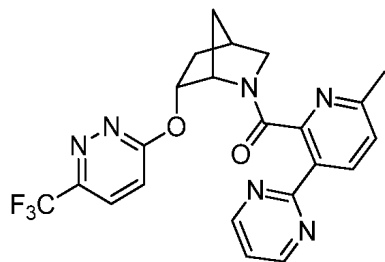
[0879] 실시예 141: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0880]

[0881] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₁₇F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 11.0, 1.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.38 (dt, J = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).

[0882] 실시예 142: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



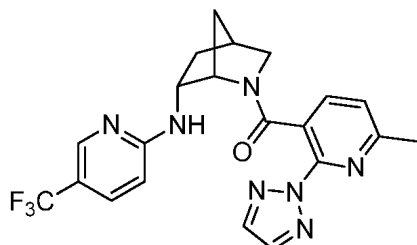
[0883]

[0884]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 456.2; m/z 실험치, 457.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.78:0.22)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 3.75 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.58 - 1.51 (m, 3H).

[0885]

실시예 143: (6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



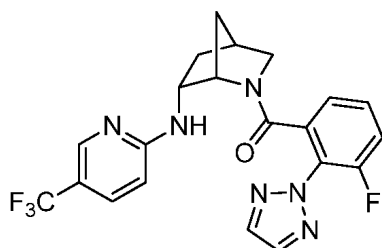
[0886]

[0887]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실험치, 444.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.80 min (주 회전 이성질체).

[0888]

실시예 144: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0889]

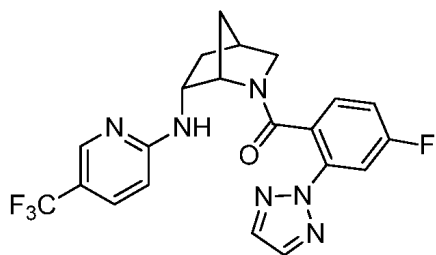
[0890]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실험치, 447.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 4.15 - 3.93 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.55 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 2H).

[0891]

실시예 145: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-

2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



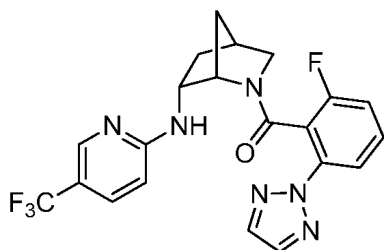
[0892]

[0893]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치, 447.1 $[M+H]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}C$)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 $R_t = 2.05$ min.

[0894]

실시예 146: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



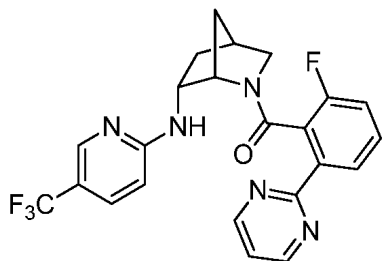
[0895]

[0896]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치, 447.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.98 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.49 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.49 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H).

[0897]

실시예 147: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



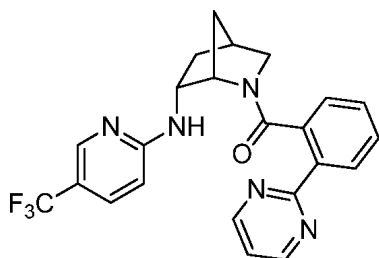
[0898]

[0899]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.55 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 - 3.32

(m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 1H).

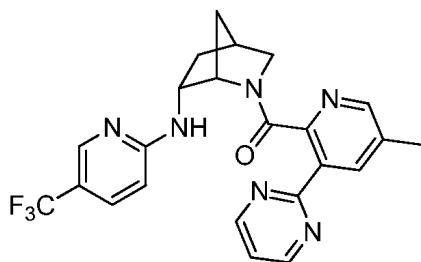
[0900] 실시예 148: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0901]

[0902] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 439.2; m/z 실측치, 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 6.66 - 6.49 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.52 (dt, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 3H). 1H 용매 피크에 과몰함.

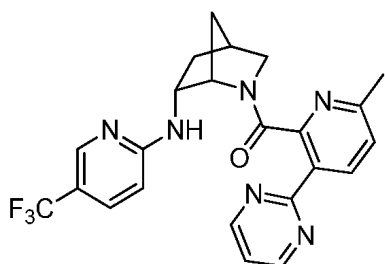
[0903] 실시예 149: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0904]

[0905] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.33 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.72 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.20 (dt, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1H).

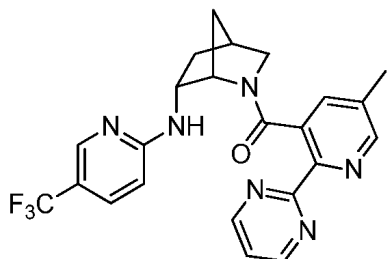
[0906] 실시예 150: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0907]

[0908] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.73 (dt, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.70 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.20 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H).

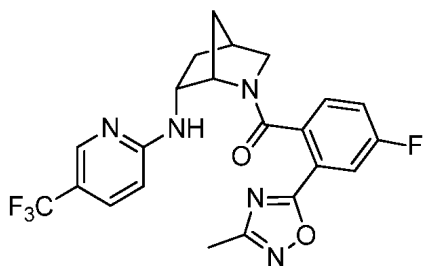
[0909] 실시예 151: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0910]

[0911] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-46을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.33 min (주 회전 이성질체).

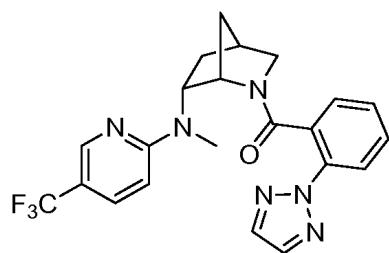
[0912] 실시예 152: (4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0913]

[0914] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-51을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 461.1; m/z 실측치, 462.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.47 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 1H).

[0915] 실시예 153: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



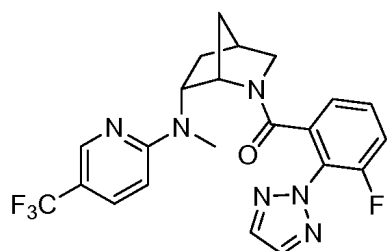
[0916]

[0917]

DMF (0.5 mL)에 용해된 실시예 53의 표제 화합물 (10 mg, 0.023 mmol)에, NaOtBu (2.5 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, MeI (1.5 μ L, 0.025 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 갈색 고체로서의 표제 화합물 (3 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₂₁F₃N₆O에 대한 질량 계산치, 442.2; m/z 실측치, 443.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 1H).

[0918]

실시예 154: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



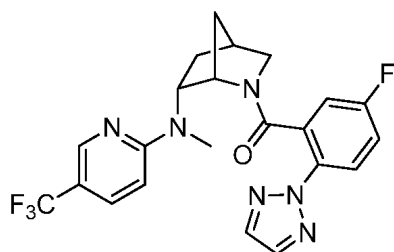
[0919]

[0920]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₀F₄N₆O에 대한 질량 계산치, 460.2; m/z 실측치, 461.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.98 (s, 3H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.51 (dt, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H).

[0921]

실시예 155: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0922]

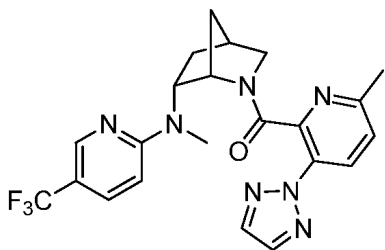
[0923]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였

다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 460.2; m/z 실측치, 461.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H).

[0924]

실시예 156: ((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



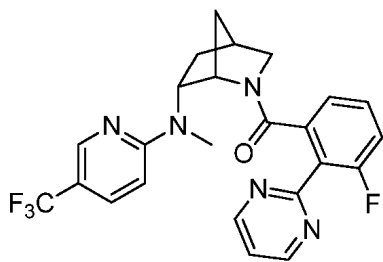
[0925]

[0926]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치, 458.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.54 (dt, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H).

[0927]

실시예 157: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



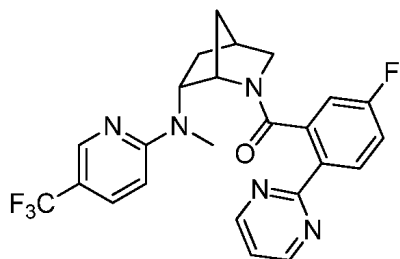
[0928]

[0929]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 471.2; m/z 실측치, 472.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 3.20 (dt, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 1H).

[0930]

실시예 158: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



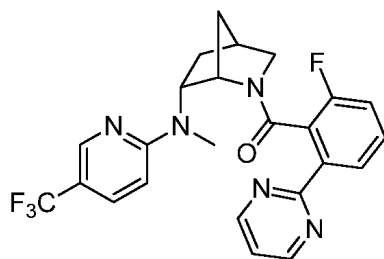
[0931]

[0932]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 471.2; m/z 실측치, 472.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 8.8, 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.51 (dt, $J = 11.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 1H).

[0933]

실시예 159: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



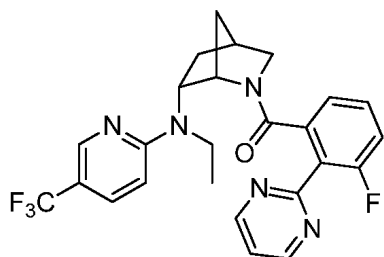
[0934]

[0935]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 471.2; m/z 실측치, 472.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.55 (dt, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.11 - 3.09 (m, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 1H).

[0936]

실시예 160: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[0937]

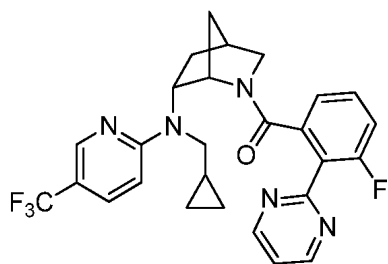
[0938]

DMF (1.3 mL)에 용해된 실시예 66의 표제 화합물 (38 mg, 0.066 mmol)에, $NaOtBu$ (7 mg, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, EtI (5.5 μL , 0.069 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질 (실시예 66)이 여전히 잔존하고 있음을 나타내었다. N aH (5 mg, 0.13

mmol, 광유 중의 60% 분산액) 및 추가의 EtI (5.5 μ L, 0.069 mmol)를 반응 플라스크에 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (16 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₃F₄N₅O에 대한 질량 계산치, 485.2; m/z 실측치, 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.53 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 1H).

[0939]

실시예 161: ((1S,4S,6R)-6-((사이클로프로필메틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



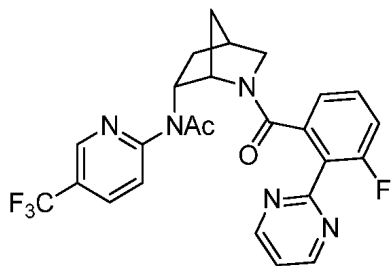
[0940]

[0941]

DMF (1 mL)에 용해된 실시예 66의 표제 화합물 (30 mg, 0.053 mmol)에, NaH (6 mg, 0.16 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 10분 후에, (브로모메틸)사이클로프로판 (10 μ L, 0.11 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 길슨 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (19 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅F₄N₅O에 대한 질량 계산치, 511.2; m/z 실측치, 512.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 1H), 0.86 - 0.77 (m, 1H), 0.62 - 0.49 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 1H), 0.37 - 0.28 (m, 1H).

[0942]

실시예 162: N-((1S,4R,6R)-2-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0943]

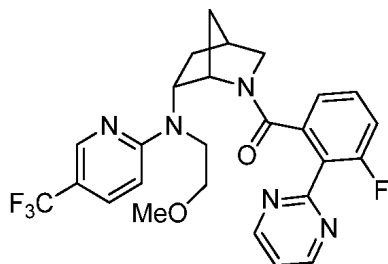
[0944]

실시예 66의 표제 화합물 (30 mg, 0.053 mmol)에, Ac₂O (0.1 mL, 1.05 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길슨 분취용 방법 X를 사용하여 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₁F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 499.2; m/z 실측치, 500.1

[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.79:0.21)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 9.02 - 8.98 (m, 1H), 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 1H), 0.69 - 0.61 (m, 1H).

[0945]

실시예 163: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((2-메톡시에틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



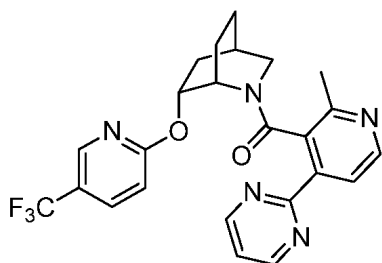
[0946]

[0947]

DMF (2 mL)에 용해된 실시예 66의 표제 화합물 (43 mg, 0.094 mmol)에, NaH (19 mg, 0.47 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 10분 후에, EtI (26 μL, 0.28 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질 (실시예 66)이 여전히 잔존하고 있음을 나타내었다. NaH (19 mg, 0.47 mmol, 광유 중의 60% 분산액) 및 추가의 2-클로로에틸 메틸 에테르 (26 μL, 0.28 mmol)를 반응 플라스크에 첨가하여, 반응 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 농축물의 정제를 길슨 분취용 방법 X를 사용하여 행하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (10 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₅F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 515.2; m/z 실측치, 516.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 3H), 3.16 (dt, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 10.3 Hz, 1H). 1H 용매 피크에 과몰함.

[0948]

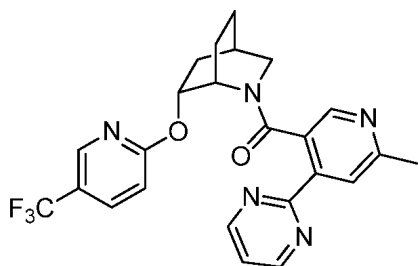
실시예 164: (2-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.



[0949]

[0950]

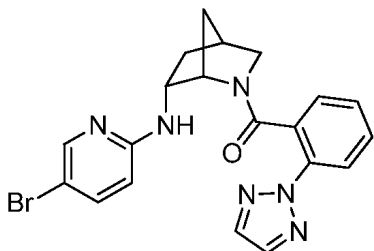
실시예 165: (6-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.



[0951]

[0952]

실시예 166: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0953]

[0954]

단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 5-브로모-2-요오도피리딘 (669 mg, 2.36 mmol) 및 탈가스된 THF (12 mL)를 포함하는 마이크로파 바이알에, NaOtBu (453 mg, 4.71 mmol), Xantphos (98 mg, 0.17 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (86 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 N₂로 퍼징한 다음에, 중간체 B-10 (500 mg, 2.36 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 90 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60%)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (91 mg)을 얻었다. 추가로 컬럼을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH (10% 2M NH₃ 함유)로 플러싱하여, (1S,4R,6R)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 (483 mg)을 얻었다. (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트: MS (ESI): C₁₆H₂₂BrN₃O₂에 대한 질량 계산치, 367.1; m/z 실측치, 370.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 3.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 10H). (1S,4R,6R)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민: ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.11 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.21 (dt, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.38 (dt, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H).

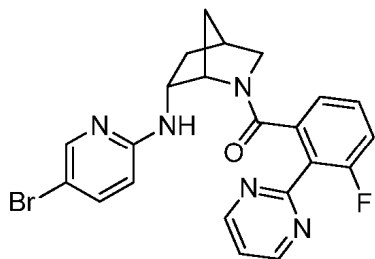
[0955]

단계 B: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (2 mL) 중의 단계 A의 (1S,4R,6R)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 from (70 mg, 0.26 mmol) 및 중간체 A-1 (63 mg, 0.33 mmol)에, DIPEA (0.27 mL, 1.57 mmol) 및 HATU (109 mg, 0.29 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 길슨 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 황백색 분말로서의 표제 화합물 (42 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₉BrN₆O에 대한 질량 계산치, 438.1; m/z 실측치, 439.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.94 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.53

- 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).

[0956]

실시예 167: ((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



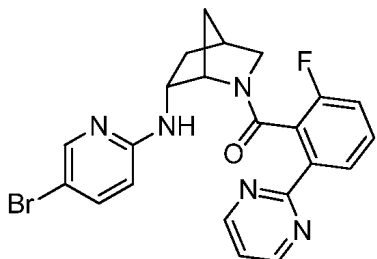
[0957]

[0958]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 166과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 467.1; m/z 실측치, 470.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.53 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 1H). 1H 용매 피크에 과분함.

[0959]

실시예 168: ((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



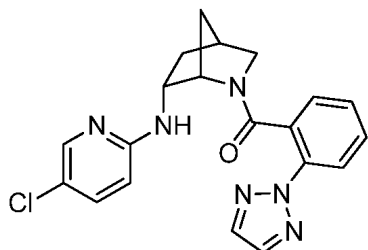
[0960]

[0961]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 166과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 467.1; m/z 실측치, 468.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 1.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H).

[0962]

실시예 169: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0963]

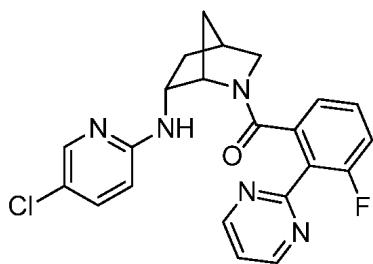
[0964] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (3 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.028 mmol) 및 라세미체 BINAP (17 mg, 0.028 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N₂로 퍼징하였다. 그 다음에, 2-브로모-5-클로로피리딘 (90 mg, 0.47 mmol), 중간체 B-10 (109 mg) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (63 mg, 0.66 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 90 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH (10% 2N NH₃ 함유))에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물을 얻었다.

MS (ESI) C₁₆H₂₂ClN₃O₂에 대한 질량 계산치, 323.1; m/z 실측치 324.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

[0965] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (9 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (252 mg, 0.701 mmol)에, 다이옥산 (0.9 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (231 mg, 90% 순도)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₄ClN₃에 대한 질량 계산치, 223.1; m/z 실측치 224.1 [M+H]⁺.

[0966] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (40 mg) 및 중간체 A-1 (28 mg, 0.15 mmol)에, DIPEA (0.2 mL, 1.2 mmol) 및 HATU (56 mg, 0.15 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 쉐킷하여, 수층을 EtOAc (4X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (30 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₂₀H₁₉ClN₆O에 대한 질량 계산치, 394.1; m/z 실측치 395.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.25 min (주 회전 이성질체).

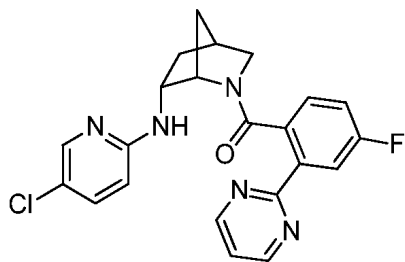
[0967] 실시예 170: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[0968]

[0969] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 169와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₁₉ClFN₅O에 대한 질량 계산치, 423.1; m/z 실측치 424.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.84:0.16)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.46 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 1H).

[0970] 실시예 171: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



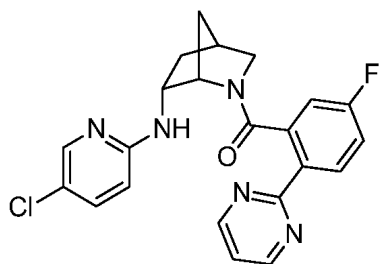
[0971]

[0972]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 169와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 423.1; m/z 실측치 424.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.52 (dt, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).

[0973]

실시예 172: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



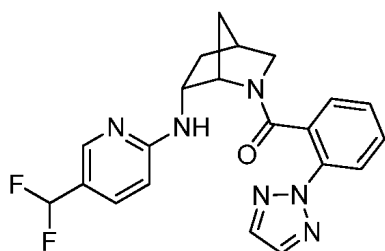
[0974]

[0975]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 169와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 423.1; m/z 실측치 424.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.19 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.50 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.46 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H).

[0976]

실시예 173: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0977]

[0978]

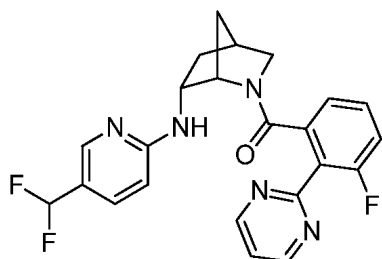
단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (6 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 0.038 mmol) 및 라세미체 BINAP (27 mg, 0.043 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N_2 로 퍼징하였다. 그

다음에, 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리딘 (70 μ L, 0.59 mmol), 중간체 B-10 (137 mg) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (81 mg, 0.82 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 90 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60%)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (71 mg, 0.21 mmol, 36%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 339.2; m/z 실측치 340.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.49 (m, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). 1H 용매 피크에 과몰함.

[0979] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민- $xHCl$. EtOAc (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (71 mg, 0.21 mmol)에, 다이옥산 (0.3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (65 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{15}F_2N_3$ 에 대한 질량 계산치, 239.1; m/z 실측치 240.1 $[M+H]^+$.

[0980] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올. DMF (1.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (33 mg) 및 중간체 A-1 (24 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol) 및 HATU (44 mg, 0.12 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (27 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_2N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 410.2; m/z 실측치, 411.1 $[M+H]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 R_t = 1.83 및 2.03 min (주 회전 이성질체).

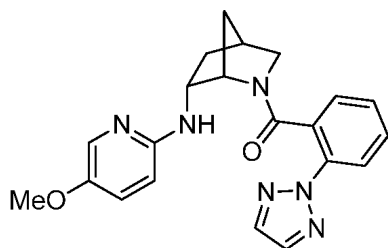
[0981] 실시예 174: ((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



[0982]

[0983] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 173과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 439.2; m/z 실측치, 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.51 (m, 3H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H), 1.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

[0984] 실시예 175: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[0985]

[0986]

단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (4 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.038 mmol) 및 라세미체 BINAP (24 mg, 0.038 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N₂로 퍼징하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-메톡시피리딘 (75 μ L, 0.63 mmol), 중간체 B-10 (148 mg, 0.695 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (85 mg, 0.89 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 90 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH (10% 2 N NH₃ 함유))에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (158 mg, 0.49 mmol, 90% 순도, 70%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₅N₃O₃에 대한 질량 계산치, 319.2; m/z 실측치 320.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

[0987]

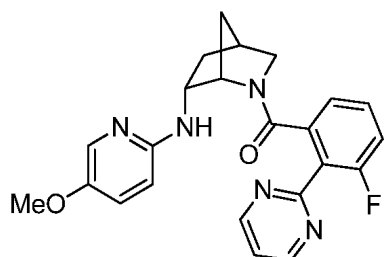
단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-메톡시피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (6 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (176 mg, 0.49 mmol)에, 다이옥산 (0.6 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (150 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₇N₃O에 대한 질량 계산치, 219.1; m/z 실측치 220.2 [M+H]⁺.

[0988]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-1 (21 mg, 0.11 mmol)에, DIPEA (0.10 mL, 0.55 mmol) 및 HATU (39 mg, 0.10 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길슨 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (17 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₂₂N₆O₂에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치, 391.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.93 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 1H), 6.57 - 6.38 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 1H).

[0989]

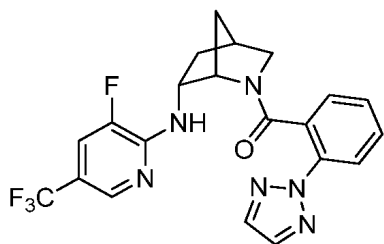
실시예 176: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0990]

[0991] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 175와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치, 420.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.20 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 1H).

[0992] 실시예 177: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[0993]

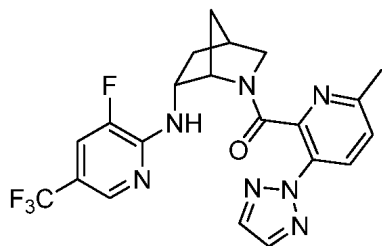
[0994] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2.5 mL) 중의 중간체 B-10 (170 mg, 0.801 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (176 mg, 0.961 mmol) 및 Et_3N (0.17 mL, 1.20 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 90 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% $EtOAc$)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (322 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{17}H_{21}F_4N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 375.16; m/z 실측치, 376.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.15 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.10 - 1.04 (m, 1H).

[0995] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. $EtOAc$ (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (322 mg)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (327 mg)을 얻어, 후자의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{13}F_4N_3$ 에 대한 질량 계산치, 275.1; m/z 실측치 276.0 $[M+H]^+$.

[0996] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (40 mg) 및 중간체 A-1 (24 mg, 0.126 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.13 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 $EtOAc$ (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (26 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치, 447.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H). 분석 HPLC를 엑스브리 지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.81 min (주 회전 이성질체).

[0997] 실시예 178: ((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로

[2.2.1] 헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



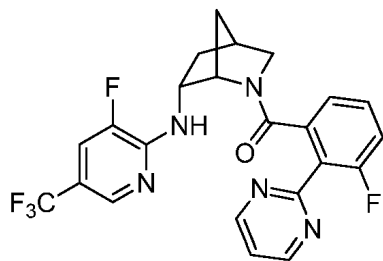
[0998]

[0999]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 177과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치, 462.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 1H).

[1000]

실시예 179: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



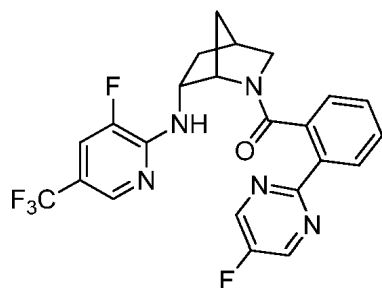
[1001]

[1002]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 177과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실측치, 476.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.19 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 0.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H).

[1003]

실시예 180: ((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



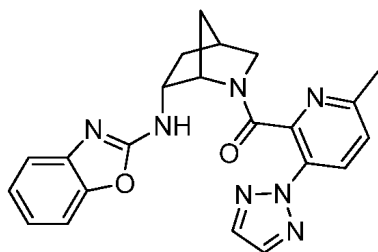
[1004]

[1005]

중간체 A-1 대신에 중간체 A34를 사용하여, 실시예 177과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실측치, 476.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.81 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.53 (dt, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).

[1006] 실시예 181: ((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1007]

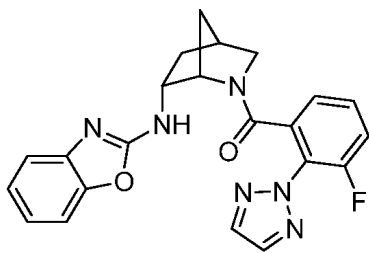
[1008] 단계 A: (1S,4S)-tert-부틸 6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. MeCN (2 mL) 중의 중간체 B-10 (183 mg, 0.862 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 2-클로로벤즈옥사졸 (0.12 mL, 1.03 mmol) 및 Et₃N (0.18 mL, 1.29 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 100 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H₂O로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (199 mg, 0.604 mmol, 70%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₈H₂₃N₃O₃에 대한 질량 계산치; 329.2 m/z 실측치 330.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 5.88-5.78 및 5.29-5.19 (2개의 m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H), 1.80 - 0.99 (m 시리즈, 12H).

[1009] 단계 B: N-((1S,4R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)벤조[d]옥사졸-2-아민 · xHCl. EtOAc (1.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (199 mg, 0.604 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (194 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₃H₁₅N₃O에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 230.1 [M+H]⁺.

[1010] 단계 C: ((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.

[1011] DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (40 mg) 및 중간체 A-40 (30 mg, 0.15 mmol)에, DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol) 및 HATU (55 mg, 0.15 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 킨칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (24 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₂₁N₇O₂에 대한 질량 계산치, 415.2; m/z 실측치, 416.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.59 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 1H).

[1012] 실시예 182: ((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



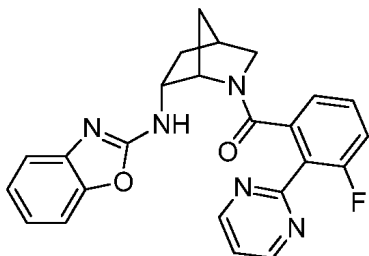
[1013]

[1014]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.59 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H).

[1015]

실시예 183: ((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



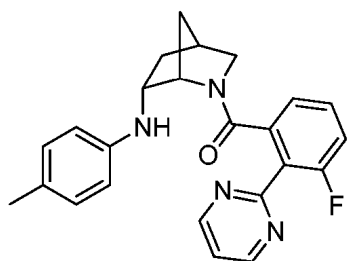
[1016]

[1017]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치, 430.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.63 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H).

[1018]

실시예 184: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(p-톨릴아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[1019]

[1020]

단계 A: (1S,4S)-tert-부틸 6-(p-톨릴아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. 탈가스된 다이옥산 (2 mL), 중간체 B-10 (60 mg, 0.28 mmol) 및 4-브로모톨루엔 (73 mg, 0.42 mmol)을 포함하는 마이크로 파 바이알에, BrettPhos 팔라다사이클 (Palladacycle) (11 mg, 0.014 mmol), BrettPhos (8 mg, 0.014 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (33 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 벤치탑으로 90 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H_2O 및 EtOAc로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc

(3X)로 추출하여, 합한 유기물을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (68 mg, 0.22 mmol, 80%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 302.2; m/z 실측치 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.27 (dt, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.74 - 1.40 (m, 3H), 1.08 (s, 9H).

[1021]

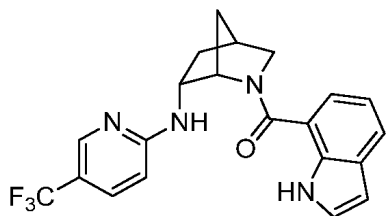
단계 B: (1S,4R)-N-(p-톨릴)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (68 mg, 0.22 mmol)에, 다이옥산 (0.3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (70 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 에 대한 질량 계산치, 202.2; m/z 실측치 203.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1022]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(p-톨릴아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (2 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (61 mg) 및 중간체 A-2 (71 mg, 0.27 mmol, 82% 순도)에, DIPEA (0.23 mL, 1.33 mmol) 및 HATU (93 mg, 0.24 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길슨 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (31 mg)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 402.2; m/z 실측치, 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 4H), 6.34 - 6.27 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H).

[1023]

실시예 185: (1H-인돌-7-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



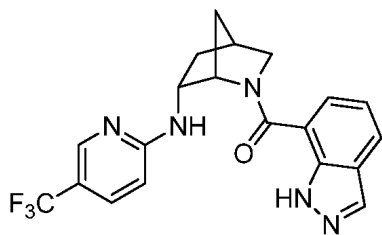
[1024]

[1025]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-29를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 400.2; m/z 실측치, 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 1H).

[1026]

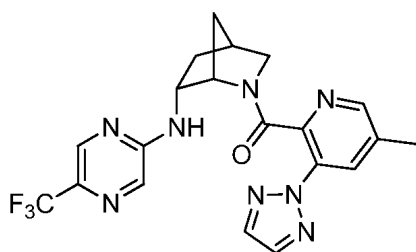
실시예 186: (1H-인다졸-7-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1027]

[1028] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-44를 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 401.1; m/z 실측치, 402.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H).

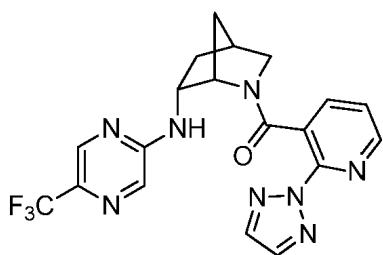
[1029] 실시예 187: (5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올



[1030]

[1031] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.88 (s, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.21 (dt, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H).

[1032] 실시예 188: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.

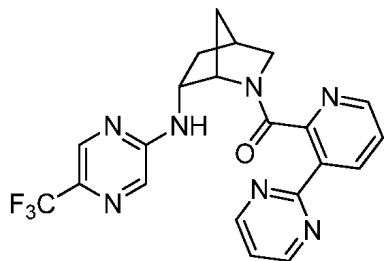


[1033]

[1034] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-39를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{17}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치, 431.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.36 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 3.51 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H).

[1035] 실시예 189: (3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-

2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



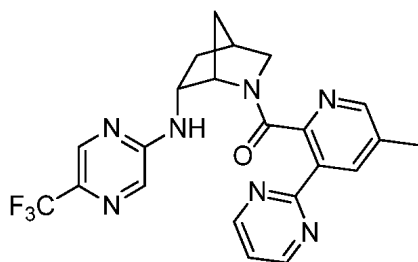
[1036]

[1037]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-42를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치, 442.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.44 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 1H).

[1038]

실시예 190: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



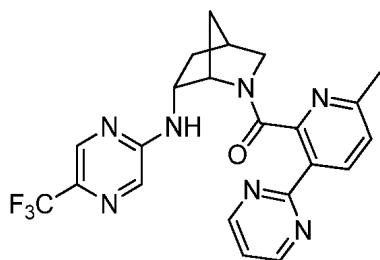
[1039]

[1040]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.33 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.60 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 1H).

[1041]

실시예 191: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1042]

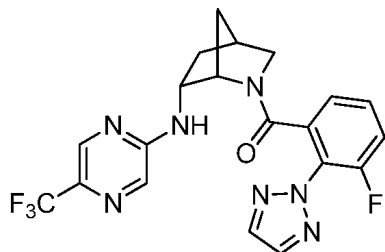
[1043]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.37 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1

Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.11 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.20 - 1.18 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 4H), 0.17 - -0.00 (m, 2H), -0.13 - -0.27 (m, 1H).

[1044]

실시예 192: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



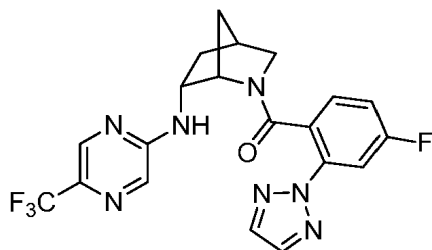
[1045]

[1046]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 6.35$ min (주 회전 이성질체).

[1047]

실시예 193: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



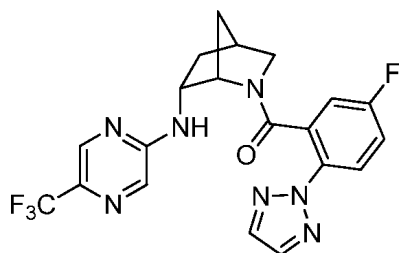
[1048]

[1049]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 6.56$ min (주 회전 이성질체).

[1050]

실시예 194: ((5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1051]

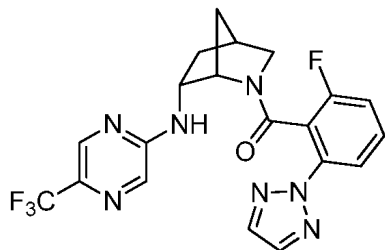
[1052]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1

mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.36 min (주 회전 이성질체).

[1053]

실시예 195: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



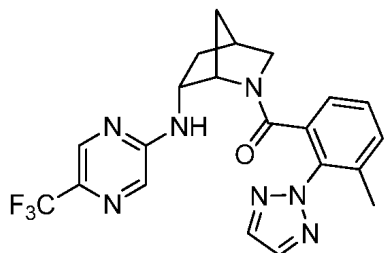
[1054]

[1055]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₀H₁₇F₄N₇O에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.41 min (주 회전 이성질체).

[1056]

실시예 196: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



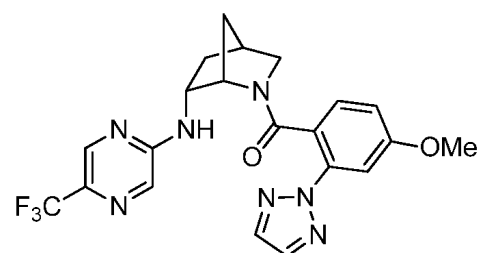
[1057]

[1058]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-22를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 444.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.61 min (주 회전 이성질체).

[1059]

실시예 197: (4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



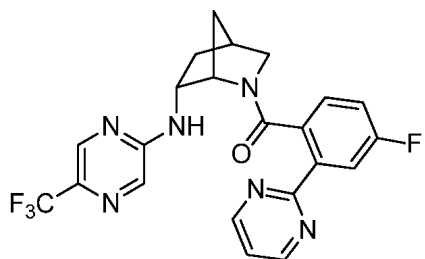
[1060]

[1061]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-5를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O₂에 대한

질량 계산치, 459.2; m/z 실측치, 460.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.30 min (주 회전 이성질체).

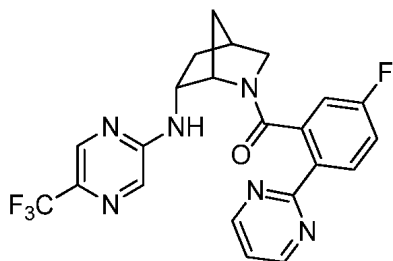
[1062] 실시예 198: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1063]

[1064] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.24 min (주 회전 이성질체).

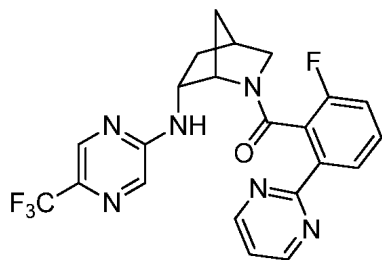
[1065] 실시예 199: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1066]

[1067] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.19 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.38 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.54 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).

[1068] 실시예 200: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



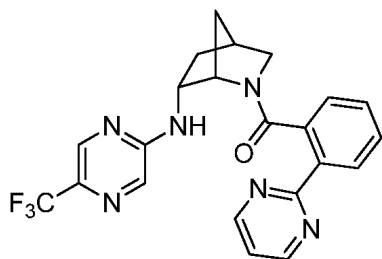
[1069]

[1070]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.16 min (주 회전 이성질체).

[1071]

실시예 201: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



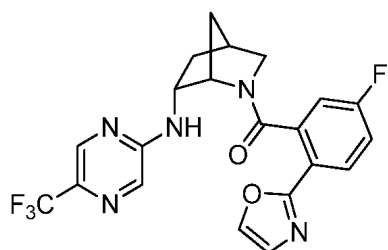
[1072]

[1073]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치, 441.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.52 (dt, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H).

[1074]

실시예 202: (5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



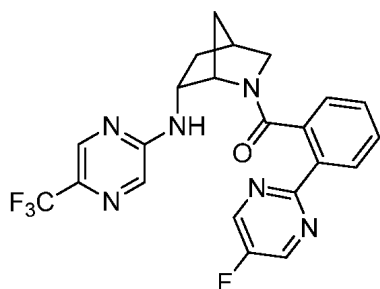
[1075]

[1076]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-49를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.30 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.9, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.22 (dt, J =

8.9, 2.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 1H).

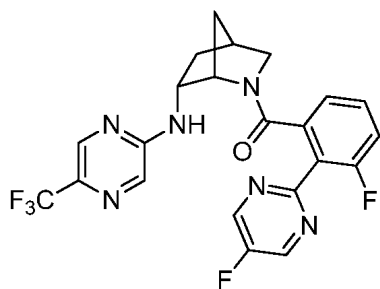
[1077] 실시예 203: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1078]

[1079] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.81 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.29 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.55 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.41 - 1.24 (m, 2H).

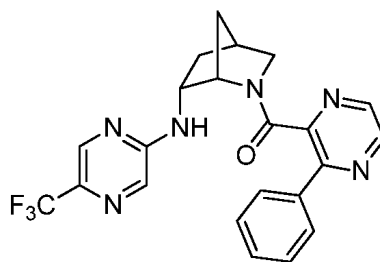
[1080] 실시예 204: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1081]

[1082] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_5N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 476.1; m/z 실측치, 477.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 1H).

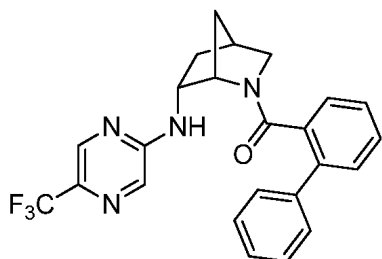
[1083] 실시예 205: (3-페닐피라진-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1084]

[1085] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-43을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치, 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 11.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.27 (dt, $J = 11.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.66 - 0.55 (m, 1H).

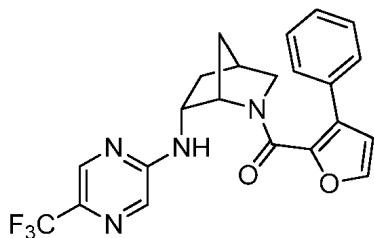
[1086] 실시예 206: [1,1'-바이페닐]-2-일((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1087]

[1088] 중간체 A-1 대신에 [1,1'-바이페닐]-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_3N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 438.2; m/z 실측치, 439.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (br. s, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.25 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.68 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.09 (dt, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.26 - 1.11 (m, 3H).

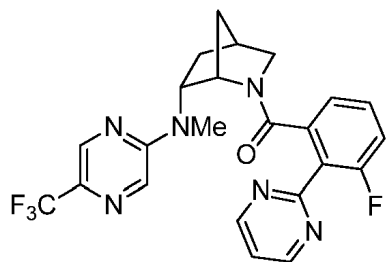
[1089] 실시예 207: (3-페닐푸란-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1090]

[1091] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-45를 사용하여, 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 428.1; m/z 실측치, 429.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H).

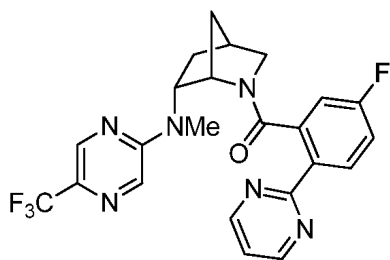
[1092] 실시예 208: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1093]

[1094] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 153의 알킬화 단계에 의해 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 11.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 4H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 0.84 – 0.77 (m, 1H).

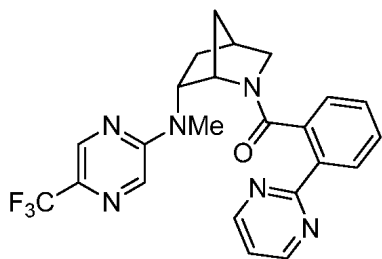
[1095] 실시예 209: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1096]

[1097] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 208과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.18 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.54 (dt, $J = 11.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 11.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.23 – 1.11 (m, 1H).

[1098] 실시예 210: ((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.

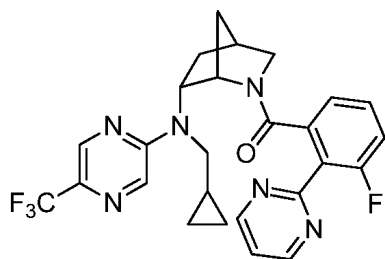


[1099]

[1100] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 208과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.10 (dd, $J =$

7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.52 (dt, $J = 11.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 1H).

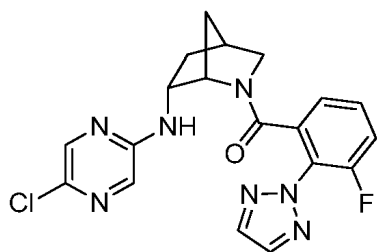
[1101] 실시예 211: ((1S,4S,6R)-6-((사이클로프로필메틸)(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1102]

[1103] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 161의 알킬화 단계에 의해 실시예 59와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 512.2; m/z 실측치, 513.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.18 (br. s, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 7.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 16.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.14 (dt, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.65 - 0.52 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 1H), 0.38 - 0.30 (m, 1H).

[1104] 실시예 212: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1105]

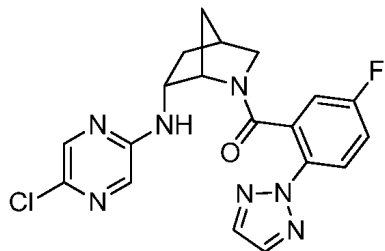
[1106] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. MeCN (3 mL) 중의 중간체 B-10 (300 mg, 1.41 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 2,5-다이이클로로피라진 (0.17 mL, 1.70 mmol) 및 Et_3N (0.30 mL, 2.12 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 90 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H_2O 로 희석하였다. 반응 혼합물을 $EtOAc$ (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 60% $EtOAc$)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (153 mg, 0.471 mmol, 33%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치; 324.1, m/z 실측치 269.1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 1.11 (s, 9H). 1H 용매 피크에 파묻힘.

[1107] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-클로로피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 $\cdot xHCl$. $EtOAc$ (5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (150 mg, 0.46 mmol)에, 다이옥산 (0.6 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (137 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하

였다. MS (ESI) $C_{10}H_{13}ClN_4$ 에 대한 질량 계산치, 224.1; m/z 실측치 225.1 $[M+H]^+$.

[1108] 단계 C: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (34 mg) 및 중간체 A-16 (28 mg, 0.14 mmol)에, DIPEA (0.12 mL, 0.69 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.13 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 걸은 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (35 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 413.1; m/z 실측치 414.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.01 (s, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.22 - 1.05 (m, 2H).

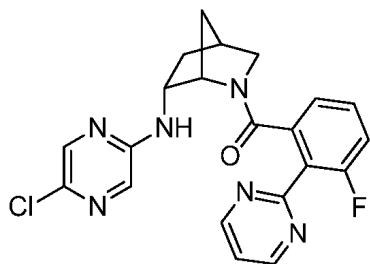
[1109] 실시예 213: 1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1110]

[1111] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 212와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 413.1; m/z 실측치 414.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.95 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 2H). 1H 용매 피크에 포함됨.

[1112] 실시예 214: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.

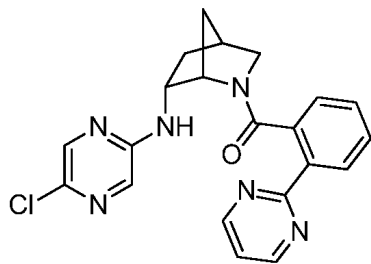


[1113]

[1114] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 212와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 0.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H).

[1115] 실시예 215: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘

-2-일)페닐)메탄온.



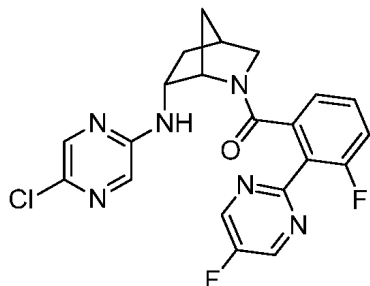
[1116]

[1117]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 212와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}ClN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 406.1; m/z 실측치 407.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.50 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, J = 10.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 2H).

[1118]

실시예 216: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



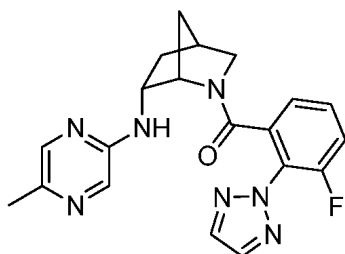
[1119]

[1120]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 212와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실측치, 476.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.59 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.27 - 1.08 (m, 2H).

[1121]

실시예 217: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1122]

[1123]

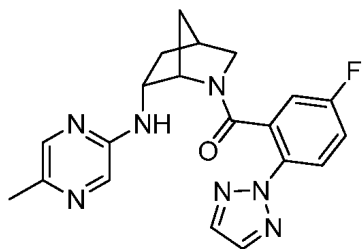
단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (9 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.035 mmol) 및 라세미체 BINAP (22 mg, 0.035 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N_2 로 퍼징하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-메틸피라진 (112 mg, 0.87 mmol), 중간체 B-10 (204 mg) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (121 mg, 1.22 mmol)를

첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 70 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 조잔류물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 80%)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (139 mg, 0.457 mmol, 52%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{16}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 304.2; m/z 실측치, 305.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.79 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 9.5, 1.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 1H), 1.08 (s, 9H). 1H 용매 피크에 파묻힘.

[1124] 단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-메틸피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (139 mg, 0.46 mmol)에, 다이옥산 (0.6 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (140 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.2 $[M+H]^+$.

[1125] 단계 C: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (31 mg) 및 중간체 A-16 (28 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol) 및 HATU (47 mg, 0.12 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길슨 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (18 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치, 394.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.00 (s, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 2H).

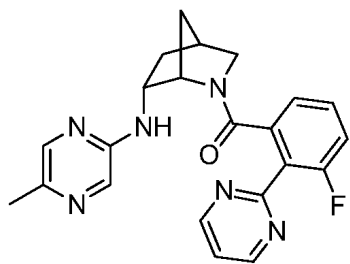
[1126] 실시예 218: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[1127]

[1128] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치, 394.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 7.95 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 2H). 1H 용매 피크에 파묻힘.

[1129] 실시예 219: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



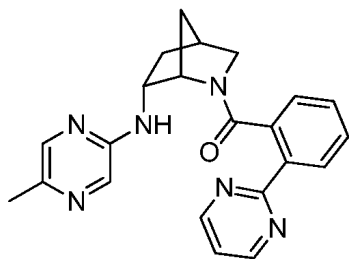
[1130]

[1131]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치, 405.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.53 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 1H).

[1132]

실시예 220: ((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



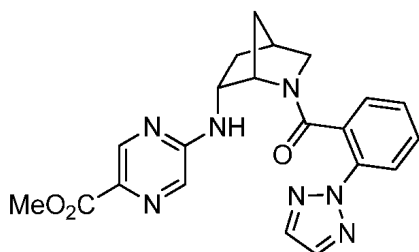
[1133]

[1134]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 386.2; m/z 실측치, 387.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H). 1H 용매 피크에 포함됨.

[1135]

실시예 221: 메틸 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트



[1136]

[1137]

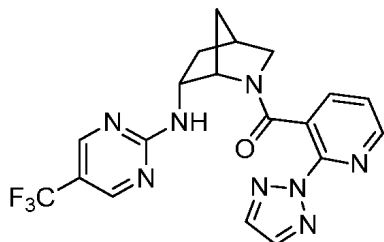
단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-(메톡시카르보닐)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL) 중의 중간체 B-10 (100 mg, 0.471 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 메틸 5-클로로피라진-2-카르복실레이트 (98 mg, 0.57 mmol) 및 Et_3N (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 70 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 14시간 후에, 반응 혼합물의 LCMS 분석에 의하면, 출발 물질의 불완전 전환을 나타내었다. 온도를 100 $^{\circ}C$ 로 상승시켜, 반응 혼합물 하룻밤 동안 가열하였다. 반응

완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (112 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{17}H_{24}N_4O_4$ 에 대한 질량 계산치, 348.2; m/z 실측치, 349.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.78 - 8.68 (m, 1H), 7.93-7.74 (m, 1H), 6.30-6.18 및 5.90 - 5.77 (2개의 m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.33-4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.01 (m, 10H).

[1138] 단계 B: 메틸 5-((1S,4R,6R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일아미노)피라진-2-카르복실레이트- xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (112 mg, 0.321 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (99 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{16}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 248.1; m/z 실측치, 249.1 $[M+H]^+$.

[1139] 단계 C: 메틸 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트. DMF (2 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (99 mg) 및 중간체 A-1 (70 mg, 0.37 mmol)에, DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol) 및 HATU (129 mg, 0.339 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 킨칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길슨 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치, 420.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 4.75 min (주 회전 이성질체).

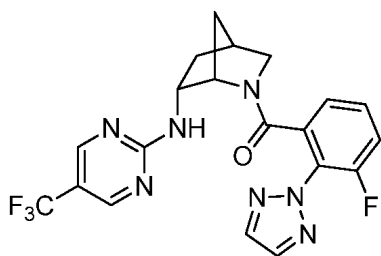
[1140] 실시예 222: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1141]

[1142] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-39를 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{17}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치, 430.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.15 min (주 회전 이성질체).

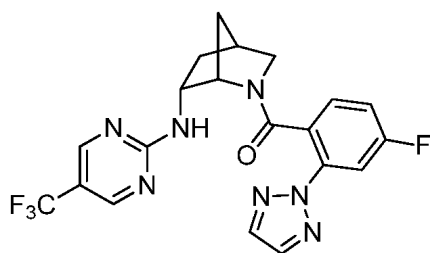
[1143] 실시예 223: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1144]

[1145] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.20 (dt, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 1H).

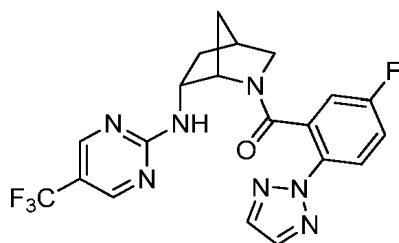
[1146] 실시예 224: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1147]

[1148] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.64 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H).

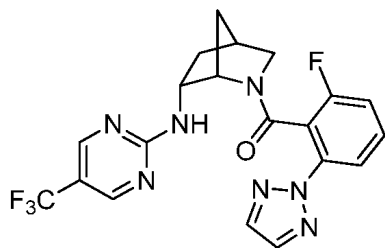
[1149] 실시예 225: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1150]

[1151] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 447.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.85 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H).

[1152] 실시예 226: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

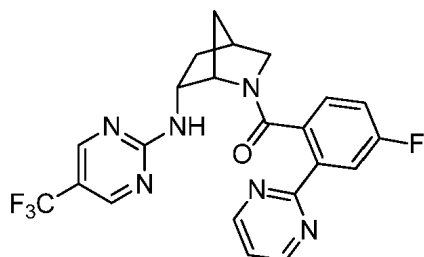


[1153]

[1154] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 447.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.18 min (주 회전 이성질체).

[1155]

실시예 227:
(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바 이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

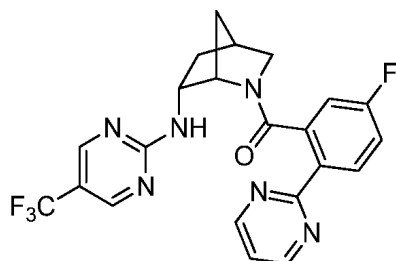


[1156]

[1157] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.64 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).

[1158]

실시예 228:
(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바 이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

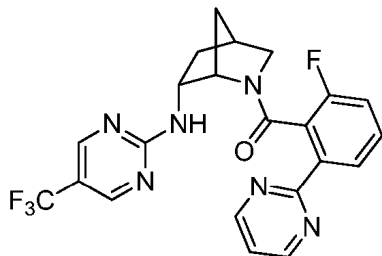


[1159]

[1160] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H),

8.21 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.52 (dt, $J = 10.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).

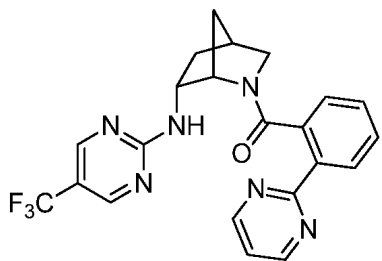
[1161] 실시예 229: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1162]

[1163] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.56 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 10.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 1H).

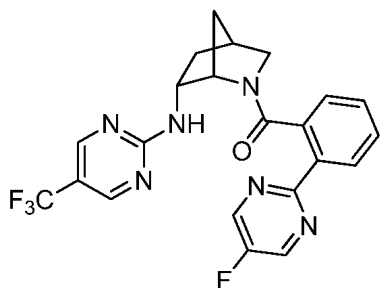
[1164] 실시예 230: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1165]

[1166] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치, 441.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.52 (dt, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 2H).

[1167] 실시예 231: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



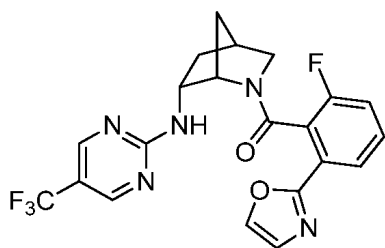
[1168]

[1169]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.82 (s, 2H), 8.58 - 8.47 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 - 6.83 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.56 (dt, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.61 - 1.14 (m, 3H).

[1170]

실시예 232: (2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올



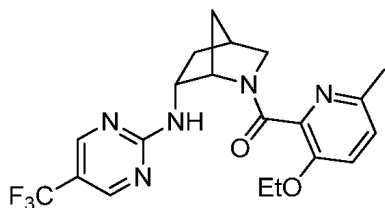
[1171]

[1172]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-50을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 447.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 6.15$ min (주 회전 이성질체).

[1173]

실시예 233: (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올.



[1174]

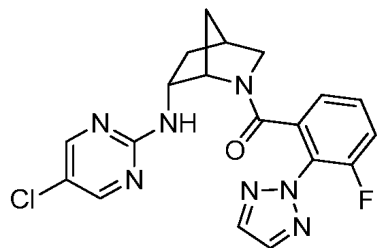
[1175]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 60과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실측치, 422.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 3H), 3.60 (dt, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 4H).

[1176]

실시예 234: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오

로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1177]

[1178] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (6 mL) 중의 중간체 B-10 (305 mg, 1.44 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 2,5-다이클로로피리미딘 (257 mg, 1.72 mmol) 및 DIPEA (0.99 mL, 5.75 mmol) 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 80 °C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H₂O로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 5% LiCl 수용액으로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 농축물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 중의 10 내지 90% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (433 mg, 1.33 mmol, 93%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₂₁ClN₄O₂에 대한 질량 계산치, 324.1; m/z 실측치, 269.1 [M+2H-tBu]⁺.

[1179]

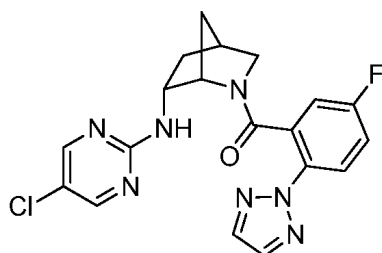
단계 B: (1S,4R,6R)-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (433 mg, 1.33 mmol)에, 다이옥산 (2 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (370 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₀H₁₃ClN₄에 대한 질량 계산치, 224.1; m/z 실측치 225.1 [M+H]⁺.

[1180]

단계 C: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-16 (25 mg, 0.12 mmol)에, DIPEA (0.10 mL, 0.61 mmol) 및 HATU (42 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 길썬 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (32 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₁₉H₁₇ClFN₇O에 대한 질량 계산치, 413.1; m/z 실측치 414.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.35 - 8.20 (m, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 3.18 (dt, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 1H).

[1181]

실시예 235: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

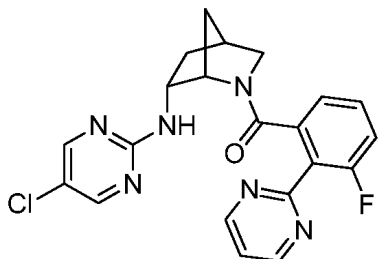


[1182]

[1183] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₉H₁₇ClFN₇O에 대한 질량 계산치, 413.1; m/z 실측치 414.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 -

8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.0, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H).

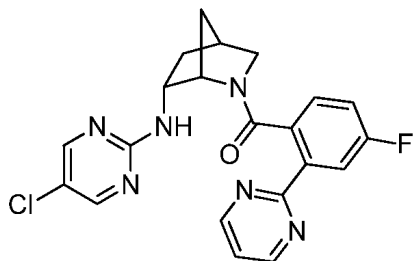
[1184] 실시예 236: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1185]

[1186] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.35 - 8.15 (m, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 1H), 7.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 1.03 (d, J = 10.1 Hz, 1H). 1H 용매 피크에 파묻힘.

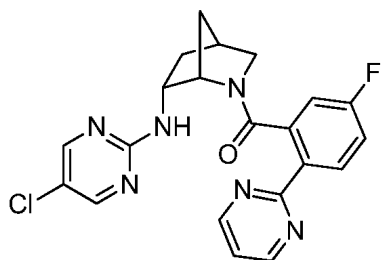
[1187] 실시예 237: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1188]

[1189] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.34 - 8.19 (m, 1H), 8.03 - 7.76 (m, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.67 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 2H).

[1190] 실시예 238: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



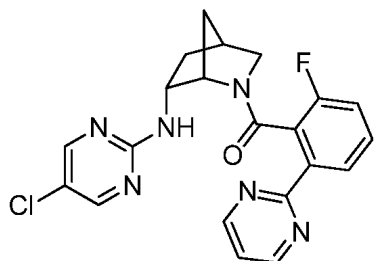
[1191]

[1192]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.29-8.19 (m, 2H), 7.86 (br. s, 1H), 7.38 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.50 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H).

[1193]

실시예 239: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



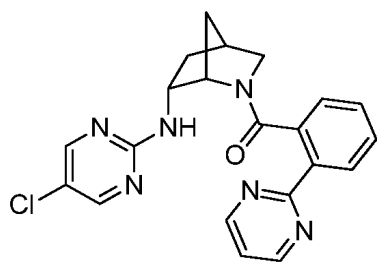
[1194]

[1195]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 R_t = 1.85 및 2.12 min (주 회전 이성질체).

[1196]

실시예 240: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



[1197]

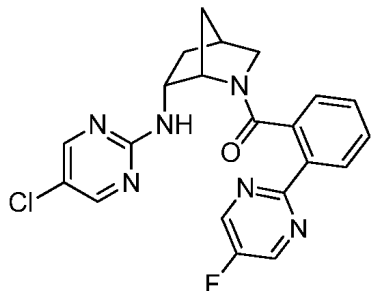
[1198]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}ClN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 406.1; m/z 실측치 407.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.14 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.50 (dt, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.36 - 1.19 (m, 2H).

[1199]

실시예 241: ((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루

오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



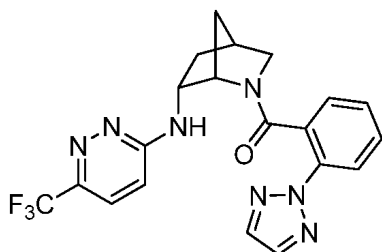
[1200]

[1201]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 234와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 424.1; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.81 (s, 2H), 8.38 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 2H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.54 (dt, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 2H).

[1202]

실시예 242: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1203]

[1204]

단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. MeCN (2 mL) 중의 중간체 B-10 (100 mg, 0.471 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 3-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리다진 (103 mg, 0.565 mmol) 및 Et_3N (0.15 mL, 1.1 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 90 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (143 mg)을 얻었는데, 소량의 불순물을 함유하였다. 표제 화합물을 그대로 다음 단계로 이행하였다. MS (ESI): $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치, 359.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 7.45 - 7.33 (m, 1H), 6.71-6.56 (m, 1H), 6.12 및 5.60 (2 br. s, 1H), 4.53 - 4.21 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.06 (m, 12H).

[1205]

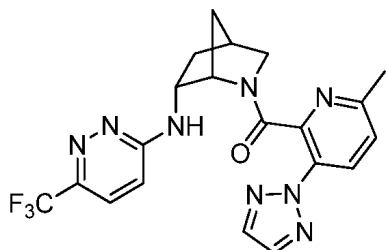
단계 B: (1S,4R,6R)-N-(6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 · xHCl. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (143 mg, 0.399 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (130 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.2 $[M+H]^+$.

[1206]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (0.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (33 mg) 및 중간체 A-1 (21 mg, 0.11 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (42 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (26 mg)을

얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치, 430.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.48 min (주 회전 이성질체).

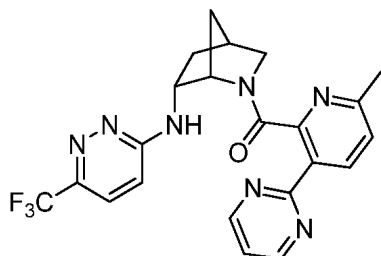
[1207] 실시예 243: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1208]

[1209] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 242와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.86:0.14)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H).

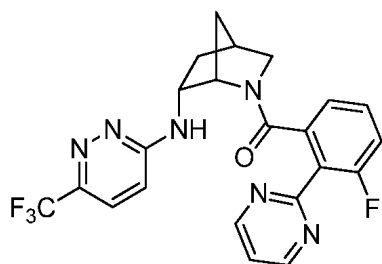
[1210] 실시예 244: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1211]

[1212] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 242와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 - 7.96 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.74 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.64 - 2.49 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.27 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H).

[1213] 실시예 245: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

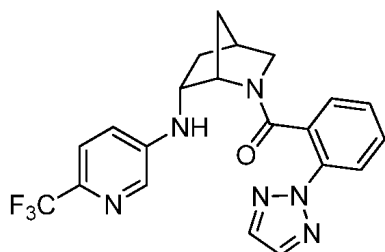


[1214]

[1215] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 242와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물 (0.85:0.15)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.55 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H).

[1216]

실시예 246: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



[1217]

[1218] 단계 A: (1S,4S,6R)-tert-부틸 6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트. 탈가스된 톨루엔 (2 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알에, 실온에서 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)피리딘 (116 mg, 0.514 mmol), 중간체 B-10 (120 mg) 및 라세미체 BINAP (13 mg, 0.021 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 N_2 로 퍼징하였다. 그 다음에, $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0.021 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (71 mg, 0.72 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 70 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 조물질을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (184 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 357.2; m/z 실측치, 358.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.02 및 7.90 (2개의 s, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 6.88-6.81 및 6.77 - 6.68 (2개의 m, 1H), 5.39-5.29 및 4.72-4.62 (2개의 m, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.01 (m, 11H).

[1219]

단계 B: (1S,4R,6R)-N-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-아민 $\cdot xHCl$. EtOAc (0.6 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (77 mg, 0.22 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (72 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{14}F_3N_3$ 에 대한 질량 계산치, 257.1; m/z 실측치 258.1 $[M+H]^+$.

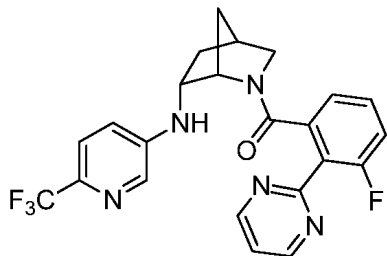
[1220]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (36 mg) 및 중간체 A-1 (25 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.2 mL, 1.2 mmol) 및 HATU (46 mg, 0.12 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 를 첨가하여 켄칭하여, 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 걸는 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (29 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치, 429.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18

컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.07 min (주 회전 이성질체).

[1221]

실시예 247: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



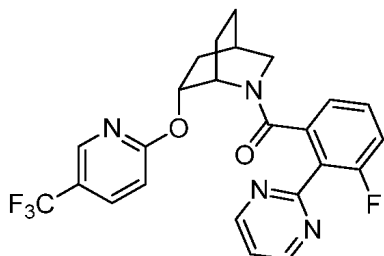
[1222]

[1223]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 246과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치, 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H).

[1224]

실시예 248: (R/S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1225]

[1226]

단계 A: (R/S)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 C-5A (50 mg, 0.22 mmol)에, NaH (18 mg, 0.44 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (64 mg, 0.35 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 채칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (67 mg, 0.18 mmol, 82%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 372.2; m/z 실측치 373.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.68:0.32)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (dt, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.13 (s, 9H).

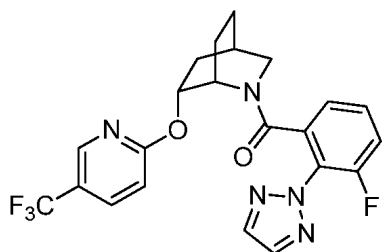
[1227]

단계 B: (R/S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 \cdot xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (67 mg, 0.18 mmol)에, 다이옥산 (0.23 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI)

C₁₃H₁₅F₃N₂O에 대한 질량 계산치, 272.1; m/z 실측치 273.1 [M+H]⁺.

[1228] 단계 C: (R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (1.7 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (46 mg) 및 중간체 A-2 (54 mg, 0.20 mmol, 82% 순도)에, DIPEA (0.18 mL, 1.01 mmol) 및 HATU (71 mg, 0.19 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 및 EtOAc로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하고, 합한 유기물을 농축시켜, 그대로 걸쭉 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (20 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₂₄H₂₀F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치 473.1 [M+H]⁺. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 °C)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 R_t = 2.18 및 2.29 min (주 회전 이성질체). 실시예 248의 거울상 이성질체는 키랄pak AZ-H 컬럼 (5 μm, 250 x 21 mm), 35% EtOH+(0.2%TEA): 65% CO₂의 이동상 및 40 mL/min의 유량 (온도 = 40 °C)을 이용한 키랄 SFC 정제에 의해 분리될 수 있다.

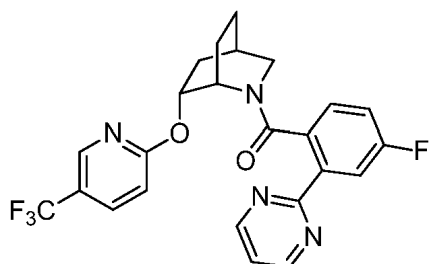
[1229] 실시예 249: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1230]

[1231] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 248과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₁₉F₄N₅O₂에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치, 461.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 3H), 7.27 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.81 - 1.41 (m 시리즈, 5H).

[1232] 실시예 250: (R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

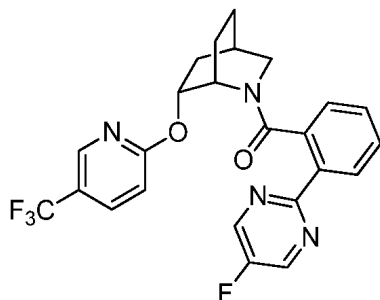


[1233]

[1234] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 248과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₀F₄N₄O₂에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 472.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄, 화합물은 회전 이성질체의 혼합물로서 존재함) δ 8.96 - 8.78 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.10 - 6.88 (m, 2H), 6.76 - 6.58 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.37 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 1H).

[1235] 실시예 251: (R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이

이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



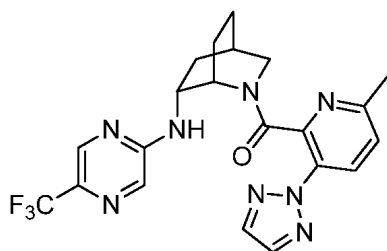
[1236]

[1237]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 248과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 472.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4 , 화합물은 회전 이성질체의 혼합물로서 존재함) δ 8.87 – 8.74 (m, 2H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 8.05 – 7.93 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.09 – 6.86 (m, 2H), 5.13 – 5.02 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.29 (m, 4H).

[1238]

실시예 252: (R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1239]

[1240]

단계 A: (R/S)-tert-부틸 6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. MeCN (5 mL) 중의 중간체 C-7A (308 mg, 1.36 mmol)를 포함하는 마이크로파 바이알에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (0.20 mL, 1.63 mmol) 및 Et_3N (0.28 mL, 2.04 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 벤치탑으로 70 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 여전히 미반응 출발 물질을 나타내었다. 추가의 동등량의 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (0.20 mL, 1.63 mmol) 및 Et_3N (0.28 mL, 2.04 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 다시 하룻밤 동안 벤치탑으로 70 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, H_2O 로 희석하였다. 반응 혼합물을 $EtOAc$ (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시켜, 농축물을 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% $EtOAc$)에 적용하여, 단계 A의 표제 화합물 (245 mg, 0.658 mmol, 48%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치; 372.2, m/z 실측치 371.1 $[M+2H-tBu]^+$.

[1241]

단계 B: (R/S)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-아민 $\cdot xHCl$. $EtOAc$ (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (245 mg, 0.658 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl 을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (249 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{15}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 272.1; m/z 실측치 273.0 $[M+H]^+$.

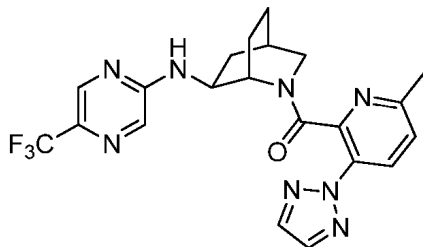
[1242]

단계 C: (R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (0.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (50 mg) 및 중간체 A-40 (36 mg, 0.18 mmol)에, DIPEA (0.15 mL, 0.87 mmol) 및 HATU (68 mg, 0.18 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 $MeOH$ 로 희석하여, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X에 의한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (25 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치,

458.2; m/z 실측치, 458.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.45 min (주 회전 이성질체).

[1243]

실시예 253: (R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



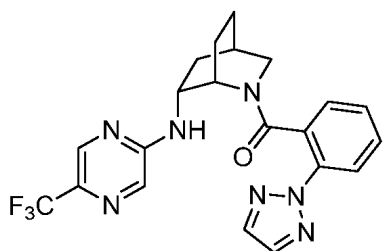
[1244]

[1245]

HPLC 정제 시에 단계 C로부터 분리된 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.26 min (주 회전 이성질체).

[1246]

실시예 254: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



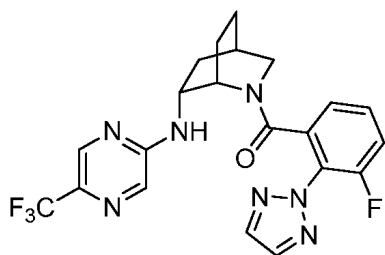
[1247]

[1248]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 443.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.65 min (주 회전 이성질체).

[1249]

실시예 255: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1250]

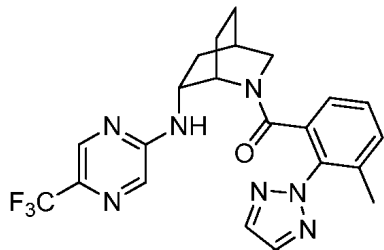
[1251]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치, 461.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1

mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.65 min (주 회전 이성질체).

[1252]

실시예 256: (R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



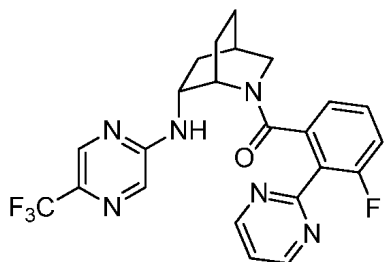
[1253]

[1254]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-22를 사용하여, 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₂F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치, 458.0 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.96 min (주 회전 이성질체).

[1255]

실시예 257: (R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



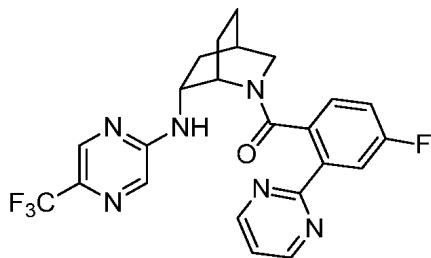
[1256]

[1257]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₀F₄N₆O에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 472.9 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 ℃)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.49 min (주 회전 이성질체).

[1258]

실시예 258: (R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



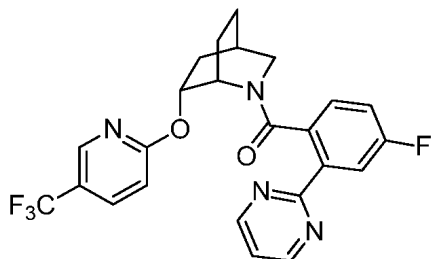
[1259]

[1260]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 252와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₀F₄N₆O에 대한

질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 472.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.57 min (주 회전 이성질체).

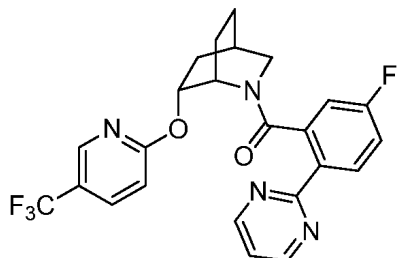
[1261] 실시예 259: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1262]

[1263] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.28 min (주 회전 이성질체).

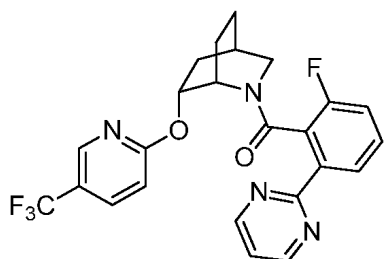
[1264] 실시예 260: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1265]

[1266] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.59 min (주 회전 이성질체).

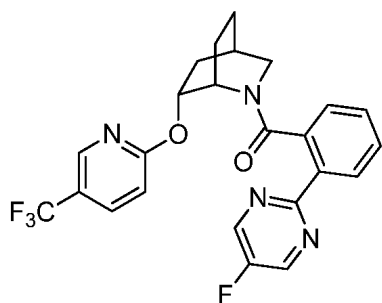
[1267] 실시예 261: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1268]

[1269] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.41 min (주 회전 이성질체).

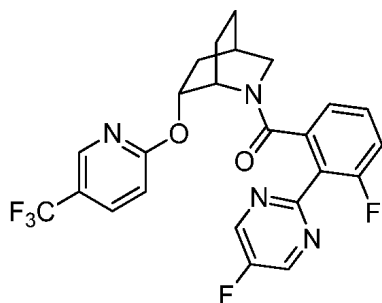
[1270] 실시예 262: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1271]

[1272] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.83 min (주 회전 이성질체).

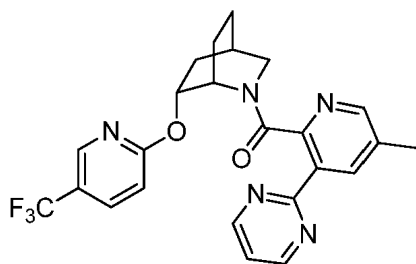
[1273] 실시예 263: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1274]

[1275] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 490.1; m/z 실측치, 491.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.78 min (주 회전 이성질체).

[1276] 실시예 264: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



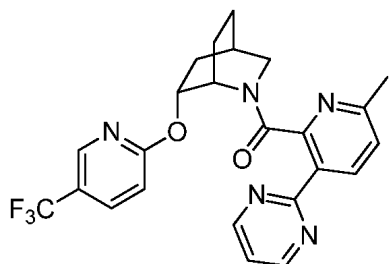
[1277]

[1278]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 469.2; m/z 실측치, 470.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.999 min (주 회전 이성질체).

[1279]

실시예 265: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



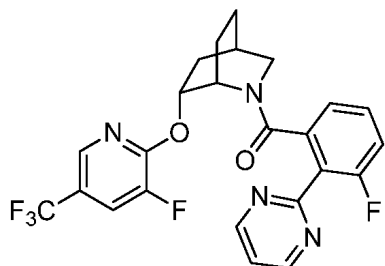
[1280]

[1281]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 469.2; m/z 실측치, 470.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.73 min (주 회전 이성질체).

[1282]

실시예 266: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1283]

[1284]

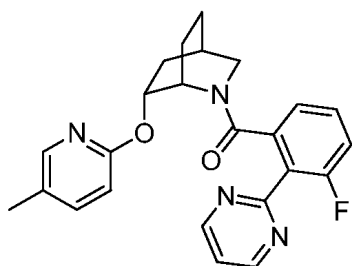
단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 C-5B (52 mg, 0.23 mmol)에, NaH (18 mg, 0.46 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (63 mg, 0.34 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수

로 세정하여, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (67 mg, 0.17 mmol, 75%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 336.1 $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$.

[1285] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 · xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (67 mg, 0.17 mmol)에, 다이옥산 (0.22 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 주로 출발 물질을 나타내었다. 추가의 다이옥산 (0.5 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (30 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 290.1; m/z 실측치 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1286] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-2 (27 mg, 0.12 mmol)에, DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol) 및 HATU (43 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 완료 시에, 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (11 mg)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 490.2; m/z 실측치, 491.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}\text{C}$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 7.35$ min (주 회전 이성질체).

[1287] 실시예 267: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1288]

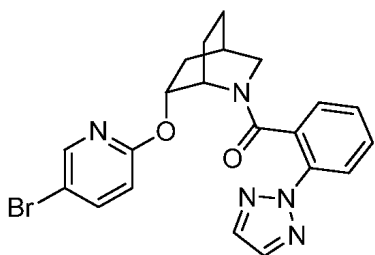
[1289] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. DMF (1.4 mL)에 용해된 중간체 C-5B (37 mg, 0.16 mmol)에, NaH (13 mg, 0.33 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 2-클로로-5-메틸피리딘 (0.03 mL, 0.26 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질 만이 존재하는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 70 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 소량의 생성물이 생성되어 있는 것으로 나타났다. 추가의 NaH를 첨가하여, 반응 혼합물을 주말에 70 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 킨칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (8 mg, 0.03 mmol, 15%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 318.2; m/z 실측치, 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1290] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 · xHCl. EtOAc (0.3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (8 mg, 0.03 mmol)에, 다이옥산 (0.03 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질이 여전히 잔존하고 있음을 나타내었다. 추가의 다이옥산 (0.25 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.2 [M+H]⁺.

[1291] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (0.3 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (5 mg) 및 중간체 A-2 (6 mg, 0.03 mmol)에, DIPEA (0.02 mL, 0.14 mmol) 및 HATU (10 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (1 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₃FN₄O₂에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치, 419.2 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.35 min (주 회전 이성질체).

[1292] 실시예 268: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



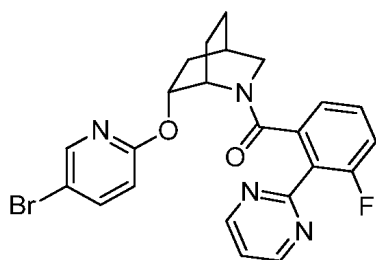
[1293]

[1294] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. DMF (1.4 mL)에 용해된 중간체 C-5B (37 mg, 0.16 mmol)에, NaH (13 mg, 0.33 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 5-브로모-2-플루오로피리딘 (0.03 mL, 0.26 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭하여, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (63 mg, 0.16 mmol, 100%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₃BrN₂O₃에 대한 질량 계산치, 382.1; m/z 실측치 383.1 [M+H]⁺.

[1295] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄·xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (63 mg, 0.16 mmol)에, 다이옥산 (0.21 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질이 여전히 잔존하고 있음을 나타내었다. 추가의 다이옥산 (0.21 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₅BrN₂O에 대한 질량 계산치, 282.0; m/z 실측치 283.0 [M+H]⁺.

[1296] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (0.8 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (23 mg) 및 중간체 A-1 (47 mg, 0.25 mmol)에, DIPEA (0.08 mL, 0.49 mmol) 및 HATU (34 mg, 0.09 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (7.7 mg)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₂₀BrN₅O₂에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실측치, 454.1 [M+H]⁺. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 °C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH₄OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.51 min (주 회전 이성질체).

[1297] 실시예 269: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



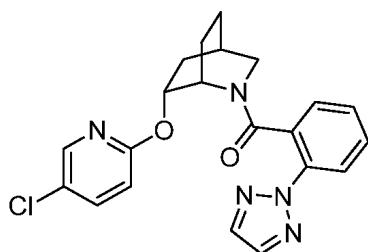
[1298]

[1299]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 268과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}BrFN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 482.1; m/z 실험치, 483.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.10 min (주 회전 이성질체).

[1300]

실시예 270: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1301]

[1302]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. DMF (1.4 mL)에 용해된 중간체 C-5B (37 mg, 0.16 mmol)에, NaH (13 mg, 0.33 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 5-클로로-2-플루오로피리딘 (0.03 mL, 0.26 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 킨칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (52 mg, 0.15 mmol, 94%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{23}ClN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 338.1; m/z 실험치 339.2 $[M+H]^+$.

[1303]

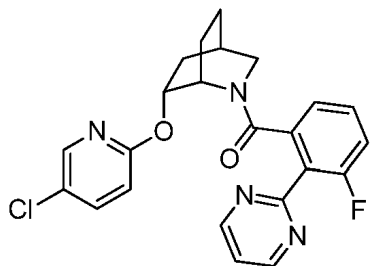
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 $\cdot xHCl$. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (52 mg, 0.15 mmol)에, 다이옥산 (0.19 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{15}ClN_2O$ 에 대한 질량 계산치, 238.1; m/z 실험치 239.1 $[M+H]^+$.

[1304]

단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온. DMF (0.8 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (18 mg) 및 중간체 A-1 (44 mg, 0.23 mmol)에, DIPEA (0.08 mL, 0.45 mmol) 및 HATU (44 mg, 0.23 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 조 반응 혼합물을 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (16 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.1; m/z 실험치 410.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.35 min (주 회전 이성질체).

[1305]

실시예 271: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-피리미딘-2-일)페닐)메탄온



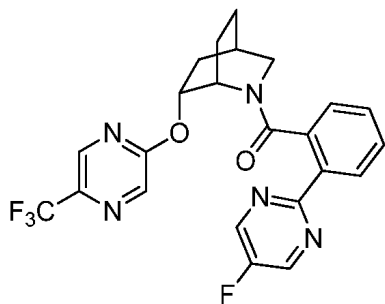
[1306]

[1307]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 270과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{20}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 438.1; m/z 실험치 439.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.94 (주 회전 이성질체).

[1308]

실시예 272: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.



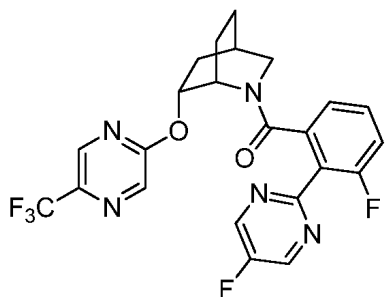
[1309]

[1310]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 77과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 473.1; m/z 실험치, 474.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.16 min (주 회전 이성질체).

[1311]

실시예 273: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올.



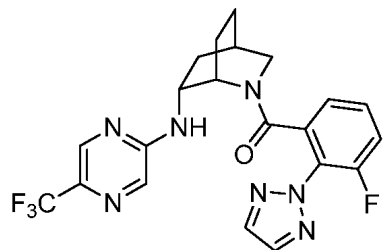
[1312]

[1313]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-35를 사용하여, 실시예 77과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 491.1; m/z 실험치, 492.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.29 min (주 회전 이성

질체).

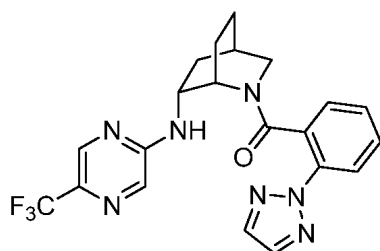
- [1314] 실시예 274: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1315]

- [1316] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치, 462.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.71 min (주 회전 이성질체).

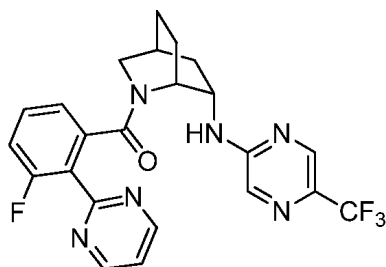
- [1317] 실시예 275: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1318]

- [1319] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.67 min (주 회전 이성질체).

- [1320] 실시예 276: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



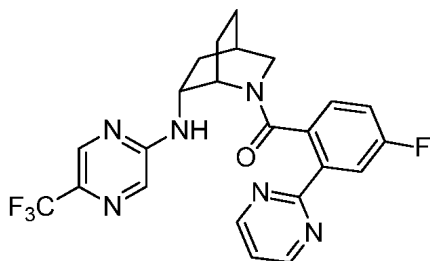
[1321]

- [1322] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-2 (단계 C)를, 중간체 C-7B 대신에 이의 거울상 이성질체 (단계 A), (1R,4S,6S)-tert-부틸 6-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 472.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지

C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.39 min (주 회전 이성질체).

[1323]

실시예 277: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



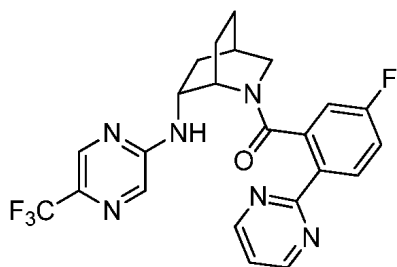
[1324]

[1325]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.62 min (주 회전 이성질체).

[1326]

실시예 278: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



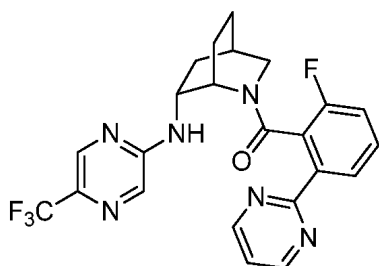
[1327]

[1328]

중간체 A-40 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.44 min (주 회전 이성질체).

[1329]

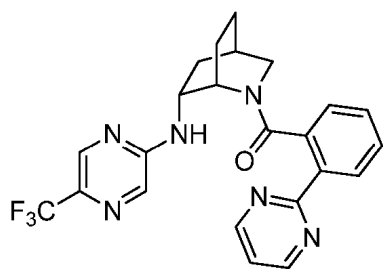
실시예 279: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온



[1330]

[1331] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.95 및 6.27 min (주 회전 이성질체).

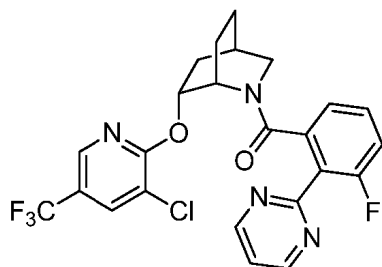
[1332] 실시예 280: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1333]

[1334] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 83과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.4 $[M+H]^+$. 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 2.5 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}C$)의 유량에서의 2분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 분석 HPLC. 254 nm에서 R_t = 2.01 및 1.98 min (주 회전 이성질체).

[1335] 실시예 281: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1336]

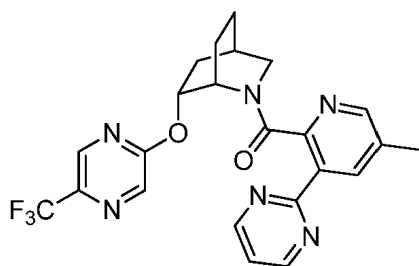
[1337] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트. DMF (4 mL)에 용해된 중간체 C-5B (100 mg, 0.44 mmol)에, NaH (35 mg, 0.88 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 5분 후에, 그 다음에 3-클로로-2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (86 μL , 0.66 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 주말에 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 주로 출발 물질을 나타내었다. 추가의 NaH를 첨가하였다. 분석에 의한 바, 여전히 불완전 전환을 나타내었지만, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하여, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H_2O , 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (38 mg, 0.093 mmol, 21%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{18}H_{22}ClF_3N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 406.1; m/z 실측치 351.1 $[M+2H-tBu]^+$.

[1338] 단계 B: (1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-xHCl. EtOAc (1.2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (38 mg, 0.093 mmol)에, 다이옥산 (0.12 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분석한 바, 출발 물질이 여전히 잔존하고 있음을 나타내었다. 추가의 다이옥산 (0.12 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축시켜, 단계 B의 표제 화합물 (29 mg)을 얻어, 추가의 정제없이

사용하였다. MS (ESI): $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 306.1; m/z 실측치, 307.1 $[M+H]^+$.

[1339] 단계 C: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온. DMF (0.9 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (27 mg) 및 중간체 A-2 (23 mg, 0.11 mmol)에, DIPEA (0.09 mL, 0.53 mmol) 및 HATU (37 mg, 0.097 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 시린지 필터로 여과하여, 그대로 애질런트 분취용 방법 X를 이용한 정제에 적용하여, 표제 화합물 (11 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{19}ClF_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 506.1; m/z 실측치, 507.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.87 min (주 회전 이성질체).

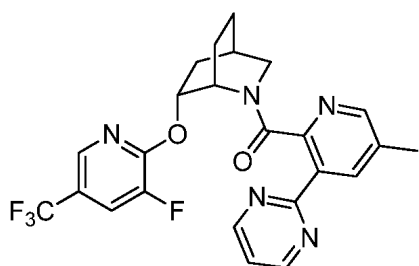
[1340] 실시예 282: ((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1341]

[1342] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 77과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 470.2; m/z 실측치, 471.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.77 min (주 회전 이성질체).

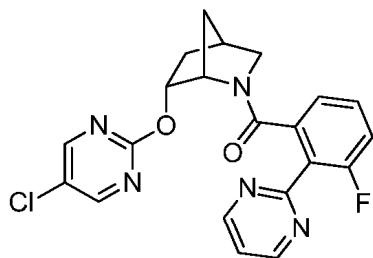
[1343] 실시예 283: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1344]

[1345] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 266과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 487.2; m/z 실측치, 488.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.38 min (주 회전 이성질체).

[1346] 실시예 284: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1347]

[1348]

단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 B-5 (150 mg, 0.70 mmol) 및 2,5-다이클로로피리미딘 (225 mg, 1.51 mmol)에, NaH (37 mg, 0.91 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 3시간 후에, LCMS 분석에 의해, 반응물이 불완전한 것을 나타내었으며, 추가의 NaH (40 mg, 1.0 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하여, 반응 혼합물을 추가로 45분간 교반한 다음에, H₂O로 키텅하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O, 5% LiCl 수용액으로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (211 mg, 0.65 mmol, 92%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₂₀ClN₃O₃에 대한 질량 계산치, 325.1; m/z 실측치, 370.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 두 회전 이성질체가 기록됨) δ 8.44 및 8.39 (2개의 s, 2H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.68-4.65 및 4.56-4.52 (2개의 m, 1H), 3.42-3.37 및 3.35-3.31 (2개의 m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.77 - 1.40 (m, 3H), 1.35 및 1.12 (2s, 9H).

[1349]

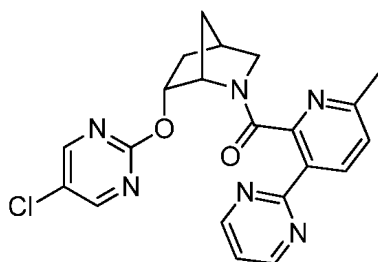
단계 B: (1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄·xHCl. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (211 mg, 0.65 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 황백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (155 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₀H₁₂ClN₃O에 대한 질량 계산치, 225.1; m/z 실측치 226.1 [M+H]⁺.

[1350]

단계 C: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온. DMF (0.4 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-2 (27 mg, 0.13 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.13 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하여, 여과하고, 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제하여, 표제 화합물 (27 mg)을 얻었다. MS (ESI) C₂₁H₁₇ClFN₅O₂에 대한 질량 계산치, 425.1; m/z 실측치 426.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.72:0.28)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.29 (s, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 4.95 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 1H).

[1351]

실시예 285: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



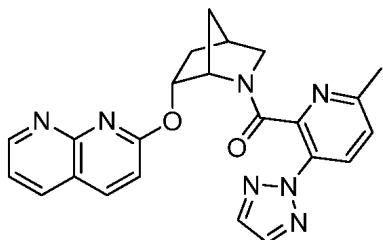
[1352]

[1353]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 284와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₁₉ClN₆O₂에 대한

질량 계산치, 422.1; m/z 실측치 423.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.63:0.37)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.19 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.78 (dt, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.67 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 2H).

[1354] 실시예 286: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.

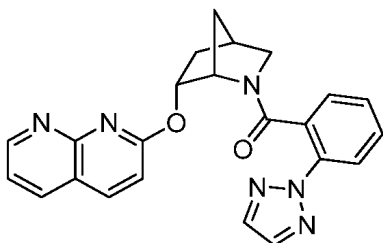


[1355]

[1356] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 287과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_7O_2$ 에 대한

질량 계산치, 427.2; m/z 실측치, 428.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.86 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.33 (dd, J = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 3H).

[1357] 실시예 287: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1358]

[1359] 단계 A: (1S,4R,6R)-tert-부틸 6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트. DMF (2 mL)에 용해된 중간체 B-5 (150 mg, 0.70 mmol) 및 2-클로로-1,8-나프티리딘 (225 mg, 1.37 mmol)에, NaH (37 mg, 0.91 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 첨가하였다. 50분 후에, 혼합물을 H_2O 로 켄칭하여, 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 5% LiCl 수용액, 염수로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 무색 고체로서의 표제 화합물 (200 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{19}H_{23}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 341.2; m/z 실측치, 342.2 $[M+H]^+$.

[1360] 단계 B: 2-((1S,4R,6R)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일oxy)-1,8-나프티리딘 $\cdot xHCl$. EtOAc (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (200 mg, 0.59 mmol)에, 다이옥산 (4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시켜, 무색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물 (192 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $C_{14}H_{15}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 241.1; m/z 실측치, 242.1 $[M+H]^+$.

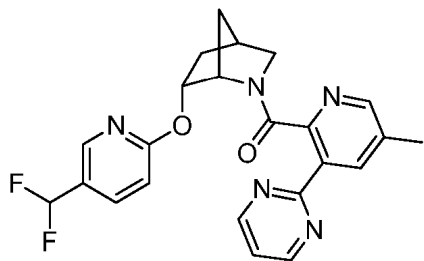
[1361] 단계 C: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DMF (0.5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg) 및 중간체 A-1 (20 mg, 0.11

mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 및 HATU (40 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하여, 여과하고, 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제하여, 표제 화합물 (22 mg)을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 412.2; m/z 실측치, 413.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.87 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 4.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.44 (dt, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.65 (dt, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 3H).

[1362]

실시예 288: ((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



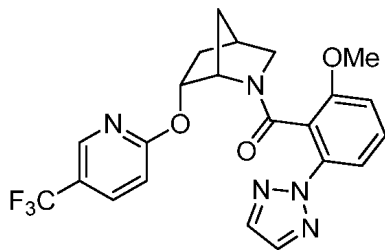
[1363]

[1364]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 121과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 437.2; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 56.1$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.70 (dt, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.61 - 1.35 (m, 3H).

[1365]

실시예 289: (2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



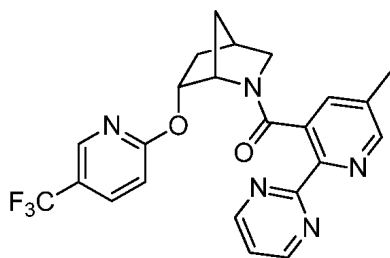
[1366]

[1367]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-13을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치, 460.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 6.84$ min (주 회전 이성질체).

[1368]

실시예 290: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



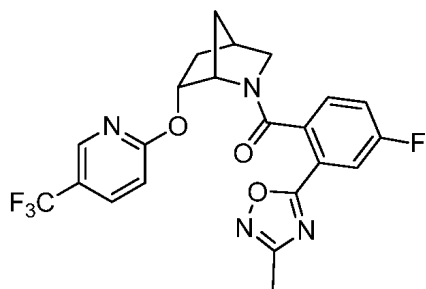
[1369]

[1370]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-46을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.47 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 5.02 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H).

[1371]

실시예 291: (4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



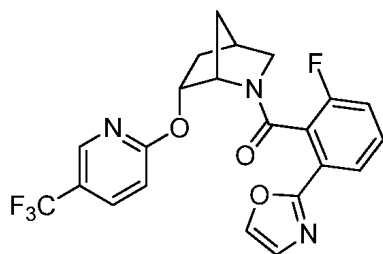
[1372]

[1373]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-51을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 462.1; m/z 실측치, 463.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.06 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.77 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.46 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H).

[1374]

실시예 292: (2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



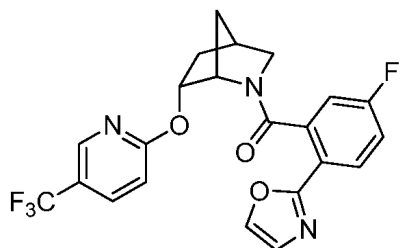
[1375]

[1376]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-50을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.5 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 7.18 min (주 회전 이성

질체).

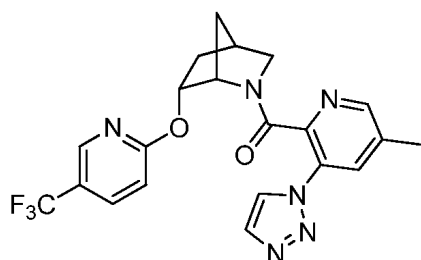
[1377] 실시예 293: (5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1378]

[1379] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-49를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.74 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (dt, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H).

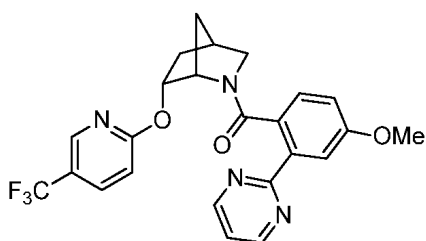
[1380] 실시예 294: (5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1381]

[1382] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-19로부터의 N-1 이성질체, 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜리노니트릴을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실험치, 445.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.99 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.2, 1.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.40 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H).

[1383] 실시예 295: (4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

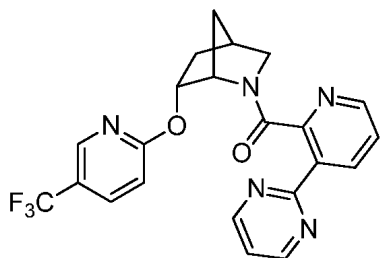


[1384]

[1385] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-15를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한

질량 계산치, 470.2; m/z 실측치, 471.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (dt, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H).

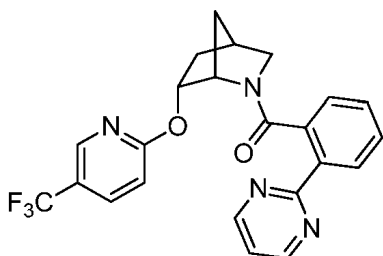
[1386] 실시예 296: (3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1387]

[1388] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-42를 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.1; m/z 실측치, 442.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.47 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.04 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H).

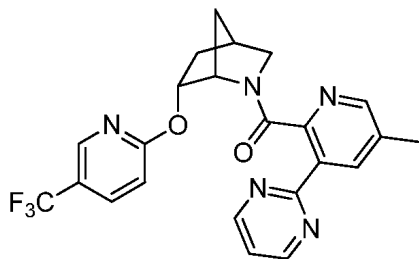
[1389] 실시예 297: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1390]

[1391] 중간체 A-20 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 440.1; m/z 실측치, 441.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.64 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 1H).

[1392] 실시예 298: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



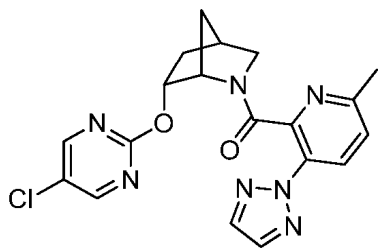
[1393]

[1394]

중간체 A-20 대신에 중간체 A-47을 사용하여, 실시예 25와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 5.03 (dt, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 3H).

[1395]

실시예 299: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



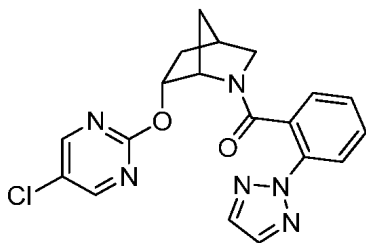
[1396]

[1397]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-40을 사용하여, 실시예 284와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 411.1; m/z 실측치 412.3 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}C$)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 5.23 min (주 회전 이성질체).

[1398]

실시예 300: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

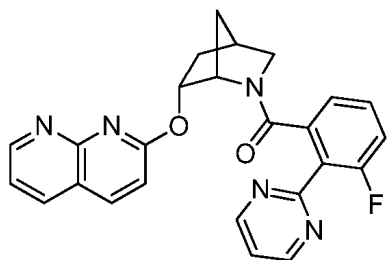


[1399]

[1400]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 284와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 396.1; m/z 실측치 397.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.22 (s, 2H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.54 (dt, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 2H).

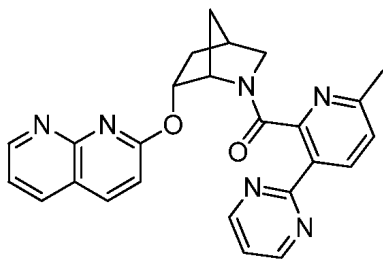
[1401] 실시예 301: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1402]

[1403] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 287과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{20}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치, 442.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 4.68 min.

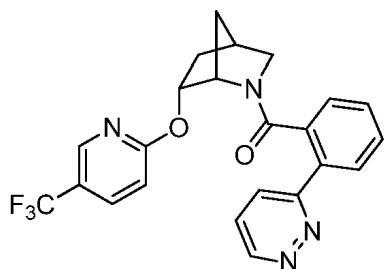
[1404] 실시예 302: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1405]

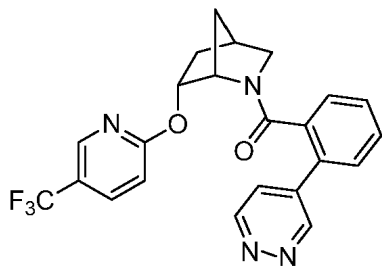
[1406] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-41을 사용하여, 실시예 287과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 438.2; m/z 실측치, 439.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 4.33 min (주 회전 이성질체).

[1407] 실시예 303: (2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



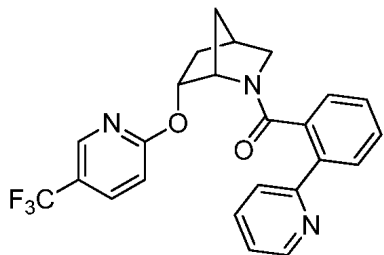
[1408]

[1409] 실시예 304: (2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



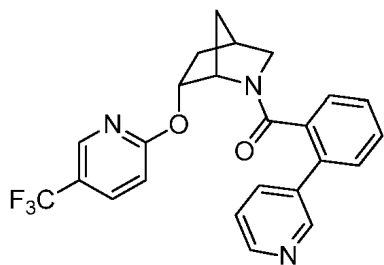
[1410]

[1411] 실시예 305: (2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



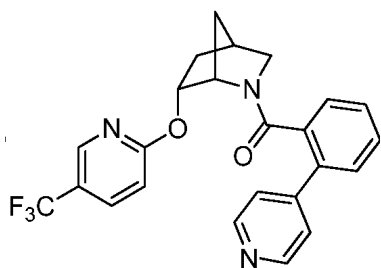
[1412]

[1413] 실시예 306: (2-(피리딘-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온



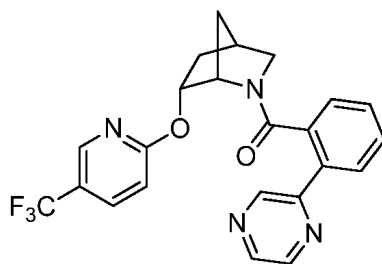
[1414]

[1415] 실시예 307: (2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



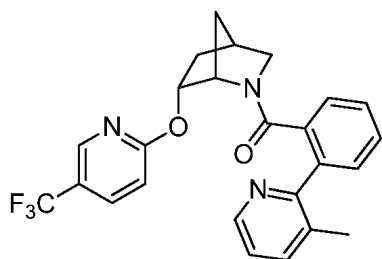
[1416]

[1417] 실시예 308: (2-(피라진-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



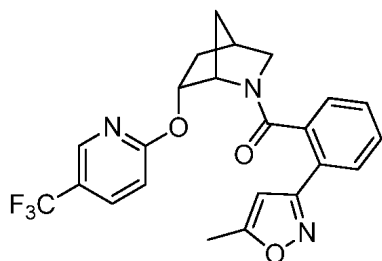
[1418]

- [1419] 실시예 309: (2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



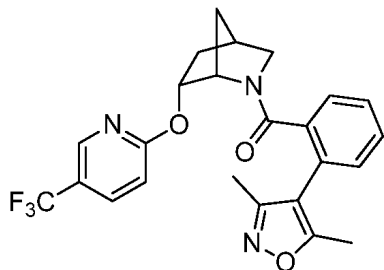
[1420]

- [1421] 실시예 310: (2-(5-메틸아이속사졸-3-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



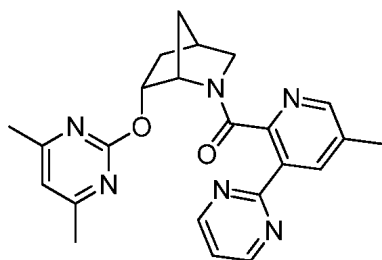
[1422]

- [1423] 실시예 311: (2-(3,5-다이메틸아이속사졸-4-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



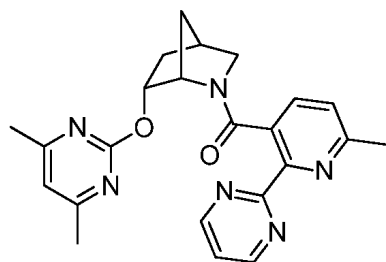
[1424]

- [1425] 실시예 312: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.

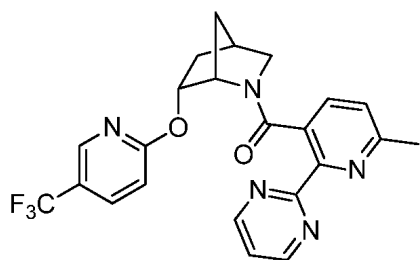


[1426]

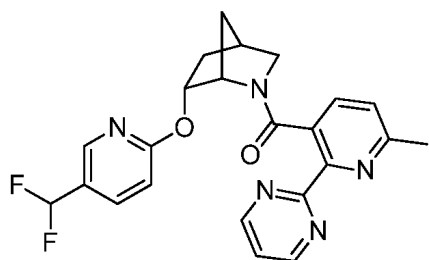
- [1427] 실시예 313: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



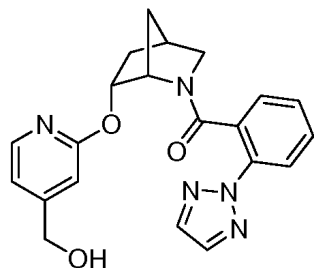
[1428]
[1429] 실시예 314: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



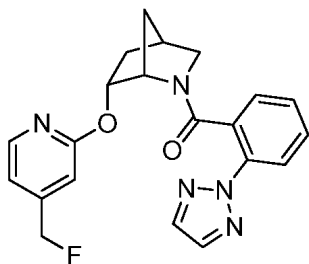
[1430]
[1431] 실시예 315: ((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1432]
[1433] 실시예 316: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



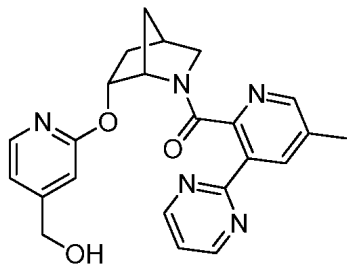
[1434]
[1435] 실시예 317: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1436]

[1437]

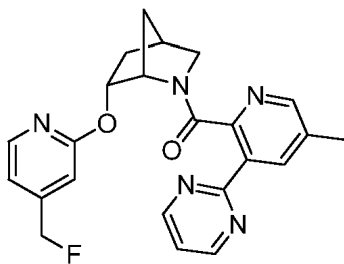
실시예 318: ((1S,4R,6R)-6-((5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1438]

[1439]

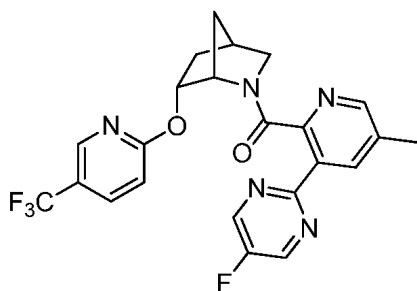
실시예 319: ((1S,4R,6R)-6-((5-(플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1440]

[1441]

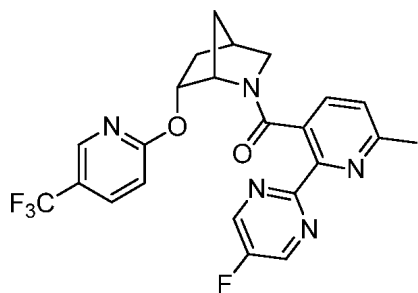
실시예 320: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1442]

[1443]

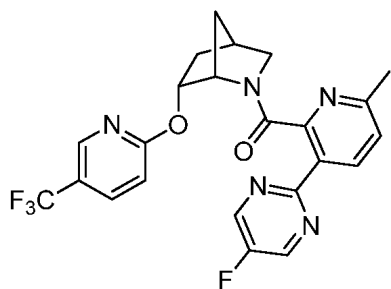
실시예 321: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1444]

[1445]

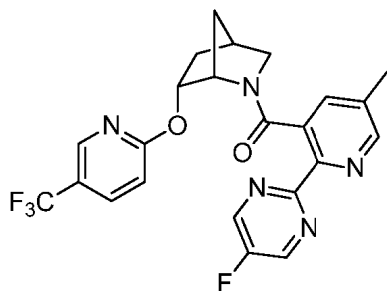
실시예 322: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1446]

[1447]

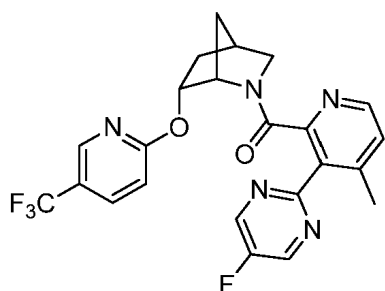
실시예 323: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1448]

[1449]

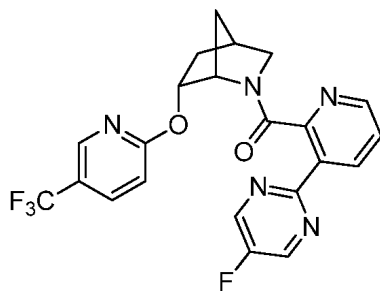
실시예 324: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1450]

[1451]

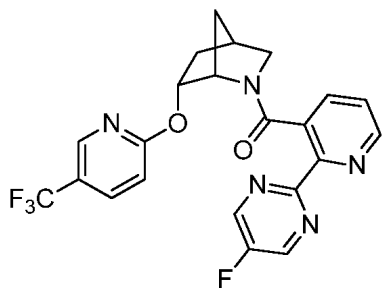
실시예 325: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1452]

[1453]

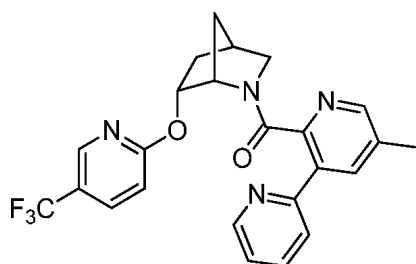
실시예 326: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1454]

[1455]

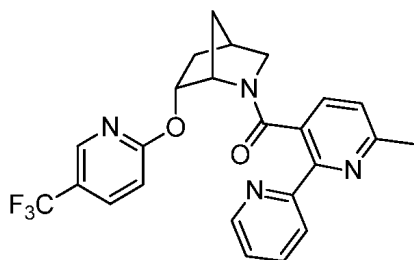
실시예 327: (5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1456]

[1457]

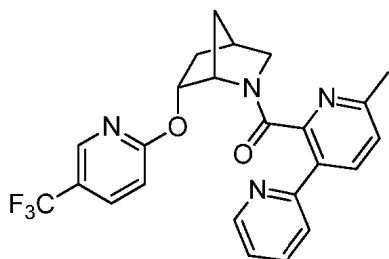
실시예 328: (6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1458]

[1459]

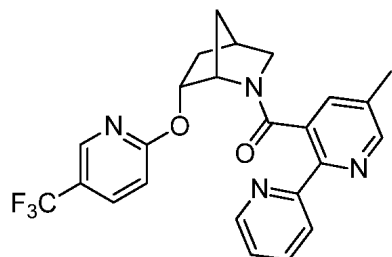
실시예 329: (6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1460]

[1461]

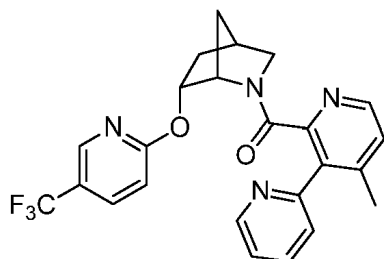
실시예 330: (5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1462]

[1463]

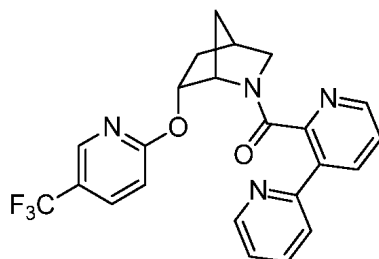
실시예 331: (4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1464]

[1465]

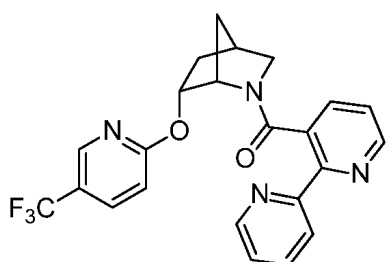
실시예 332: [2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1466]

[1467]

실시예 333: [2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

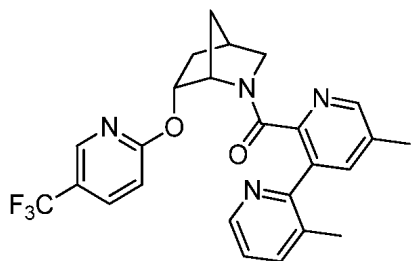


[1468]

[1469]

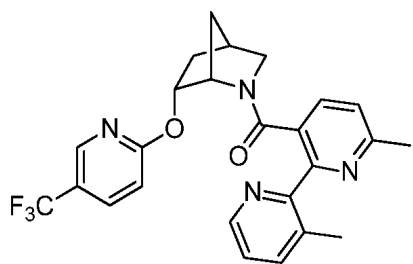
실시예 334: (3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥

시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



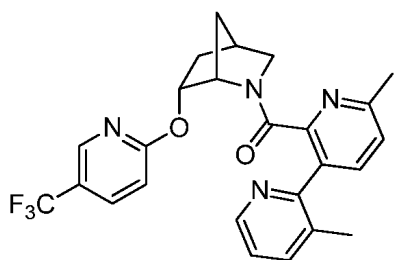
[1470]

실시예 335: (3',6-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



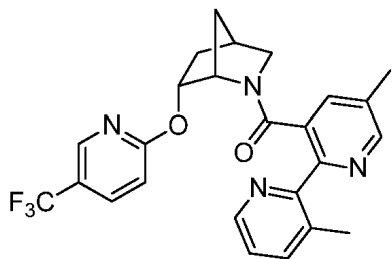
[1472]

실시예 336: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1474]

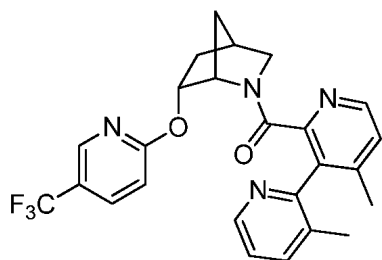
실시예 337: (3',5-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1476]

실시예 338: (3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

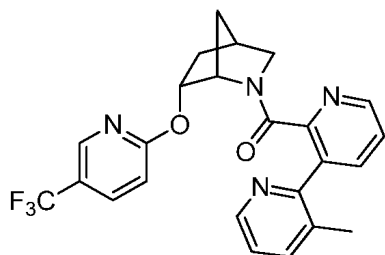
[1477]



[1478]

[1479]

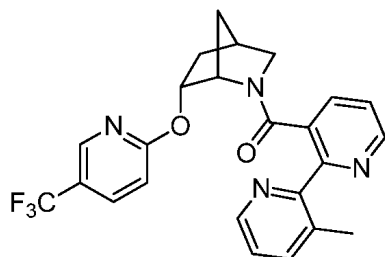
실시예 339: (3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1480]

[1481]

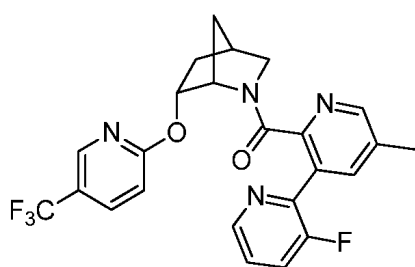
실시예 340: (3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1482]

[1483]

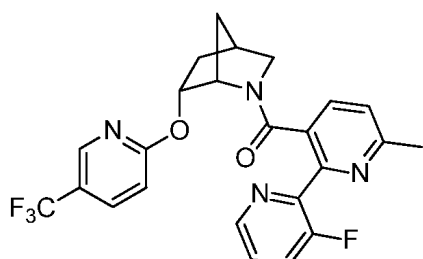
실시예 341: (3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1484]

[1485]

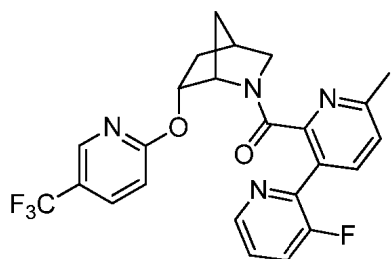
실시예 342: (3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1486]

[1487]

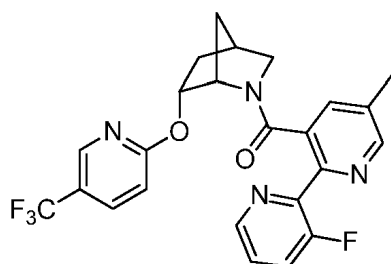
실시예 343: (3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1488]

[1489]

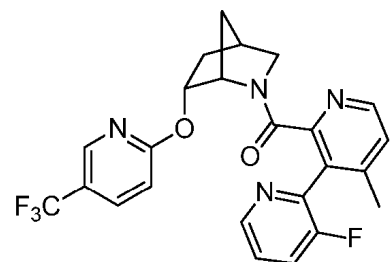
실시예 344: (3'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1490]

[1491]

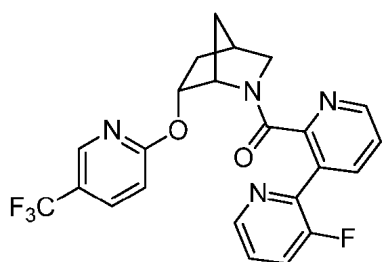
실시예 345: (3-플루오로-4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1492]

[1493]

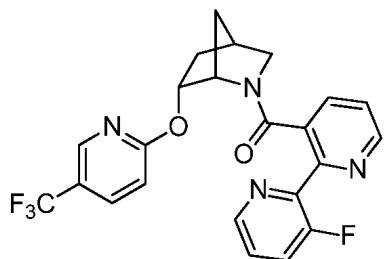
실시예 346: (3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1494]

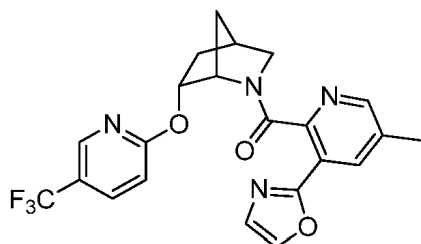
[1495]

실시예 347: (3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



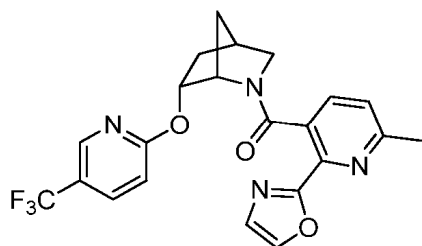
[1496]

[1497] 실시예 348: (5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



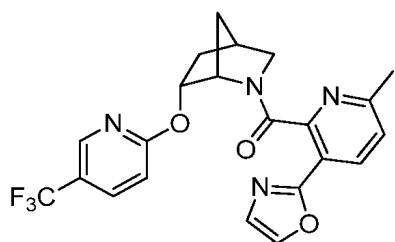
[1498]

[1499] 실시예 349: (6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



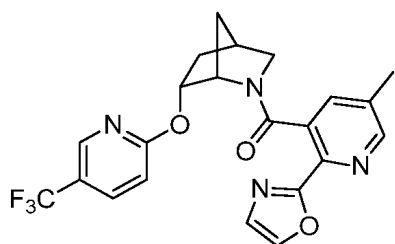
[1500]

[1501] 실시예 350: (6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1502]

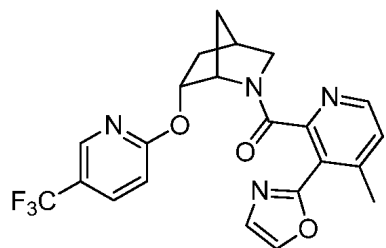
[1503] 실시예 351: (5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1504]

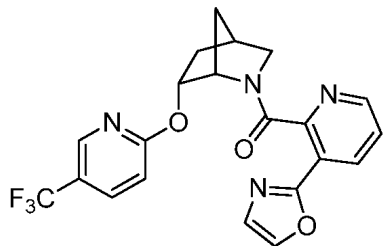
[1505] 실시예 352: (4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



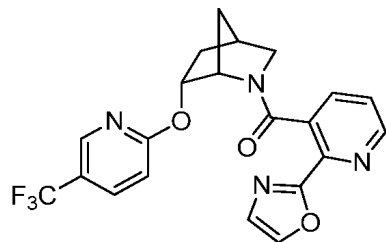
[1506]

실시예 353: (3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



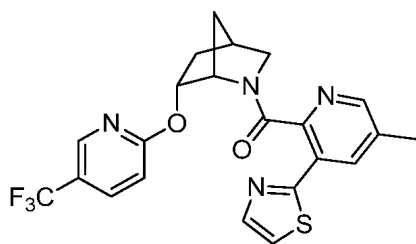
[1508]

실시예 354: (2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



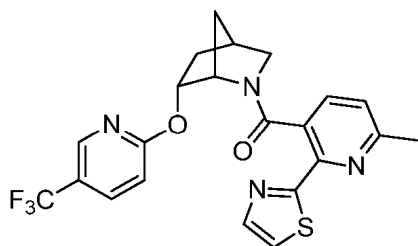
[1510]

실시예 355: (5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1512]

실시예 356: (6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

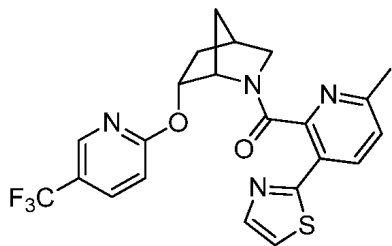


[1514]

실시예 357: (6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-

[1515]

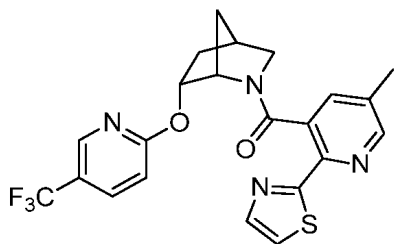
2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1516]

[1517]

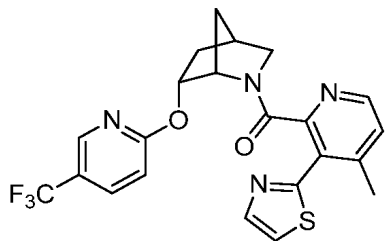
실시예 358: (5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1518]

[1519]

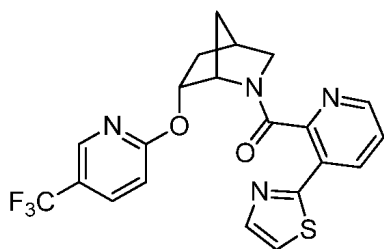
실시예 359: (4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1520]

[1521]

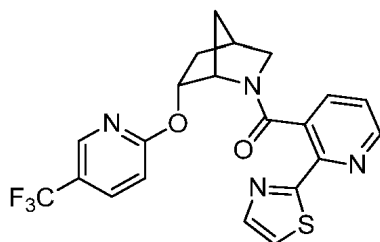
실시예 360: (3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1522]

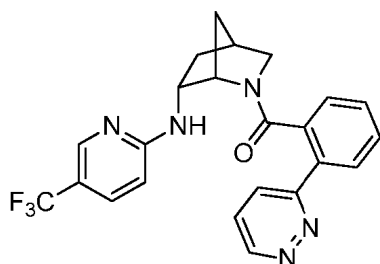
[1523]

실시예 361: (2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



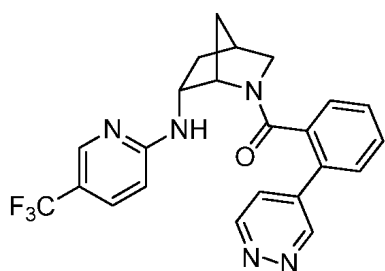
[1524]

- [1525] 실시예 362: (2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



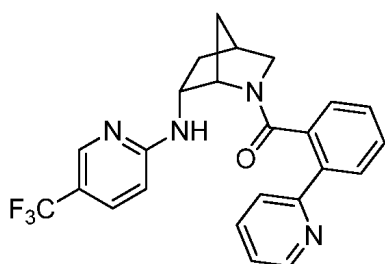
[1526]

- [1527] 실시예 363: (2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



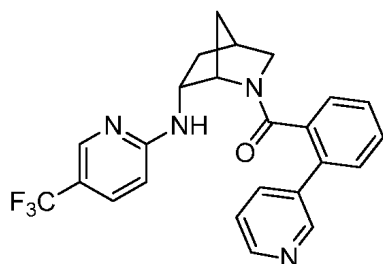
[1528]

- [1529] 실시예 364: (2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



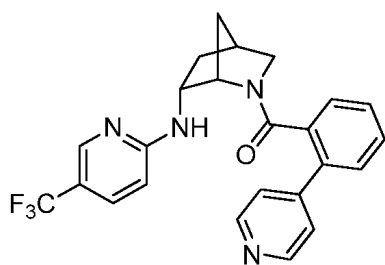
[1530]

- [1531] 실시예 365: (2-(피리딘-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



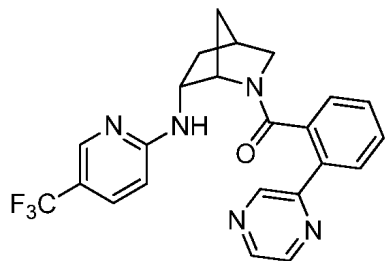
[1532]

- [1533] 실시예 366: (2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



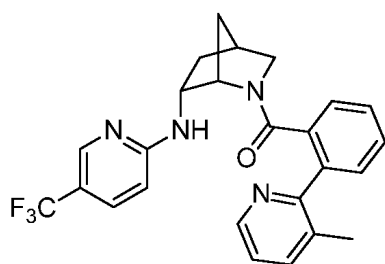
[1534]

[1535] 실시예 367: (2-(피라진-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



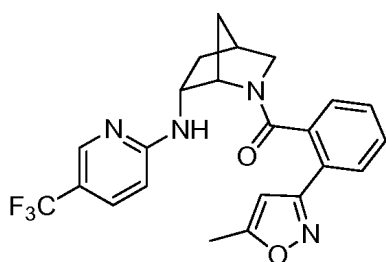
[1536]

[1537] 실시예 368: (2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



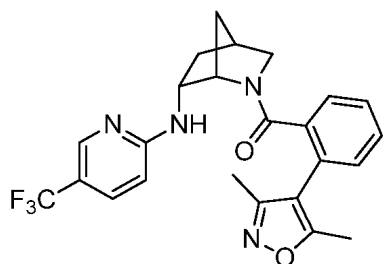
[1538]

[1539] 실시예 369: (2-(5-메틸아이속사졸-3-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1540]

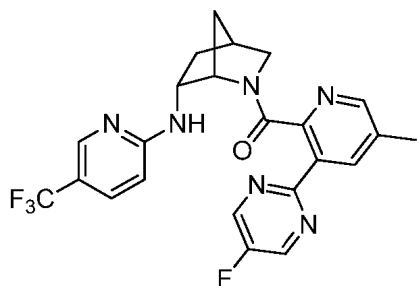
[1541] 실시예 370: (2-(3,5-다이메틸아이속사졸-4-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1542]

[1543]

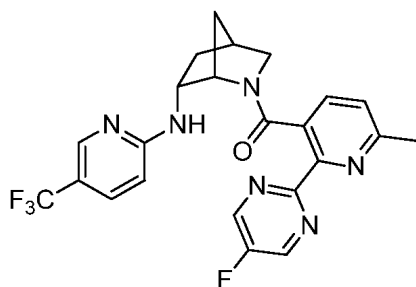
실시예 371: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1544]

[1545]

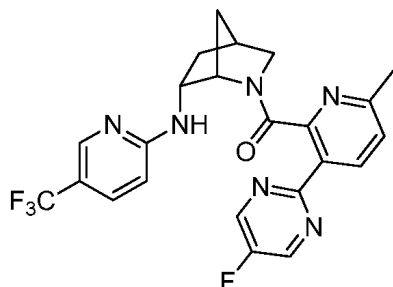
실시예 372: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1546]

[1547]

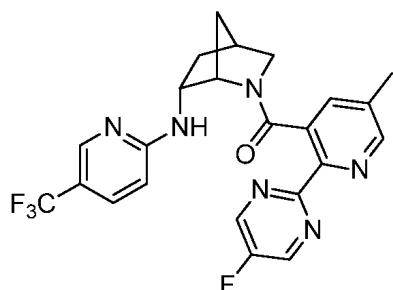
실시예 373: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1548]

[1549]

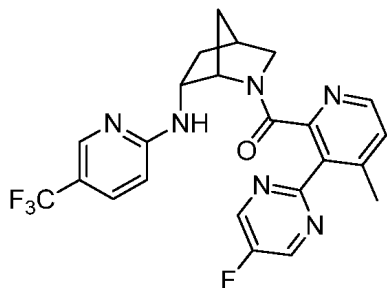
실시예 374: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1550]

[1551]

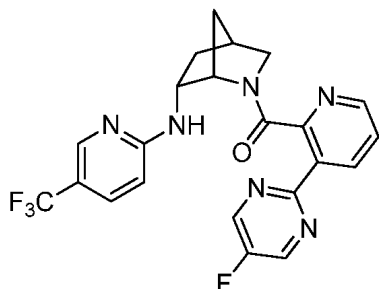
실시예 375: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1552]

[1553]

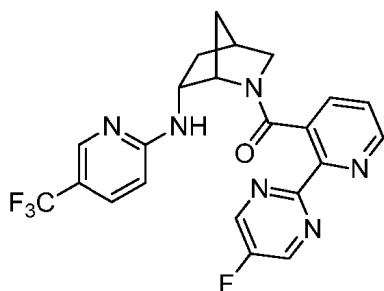
실시예 376: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1554]

[1555]

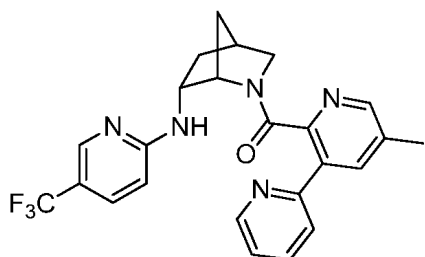
실시예 377: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1556]

[1557]

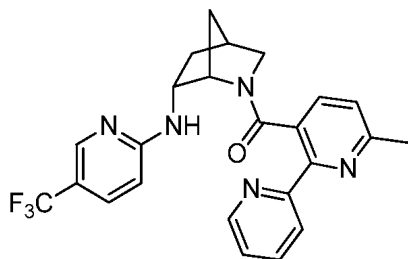
실시예 378: (5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1558]

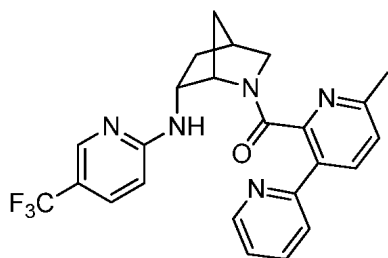
[1559]

실시예 379: (6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



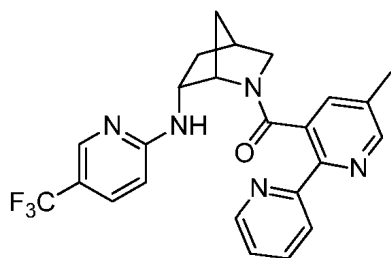
[1560]

[1561] 실시예 380: (6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



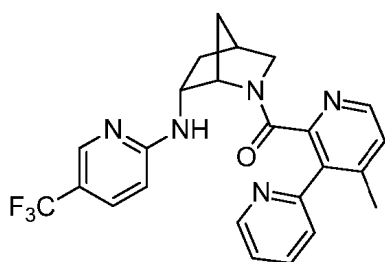
[1562]

[1563] 실시예 381: (5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



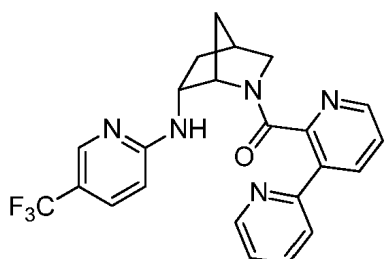
[1564]

[1565] 실시예 382: (4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1566]

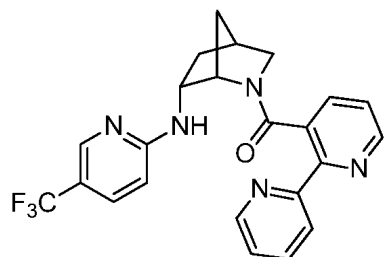
[1567] 실시예 383: [2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1568]

[1569]

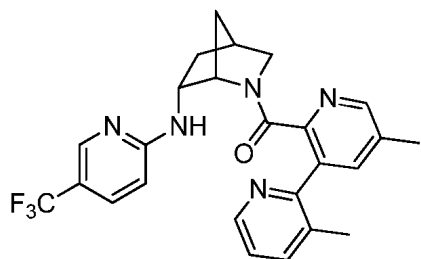
실시예 384: [2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1570]

[1571]

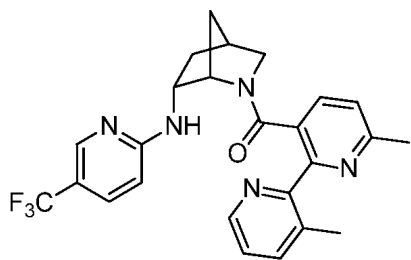
실시예 385: (3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1572]

[1573]

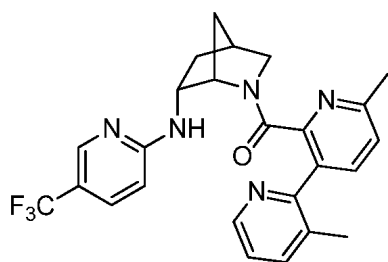
실시예 386: (3',6-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1574]

[1575]

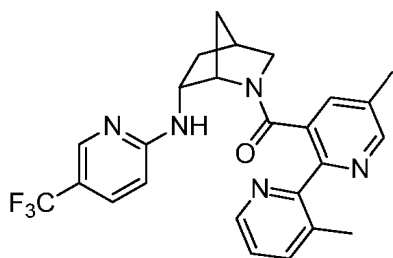
실시예 387: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1576]

[1577]

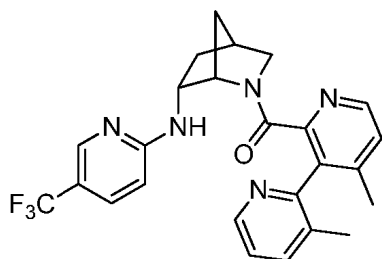
실시예 388: (3',5-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1578]

[1579]

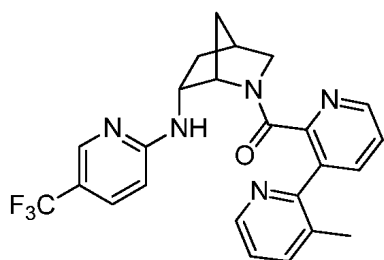
실시예 389: (3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1580]

[1581]

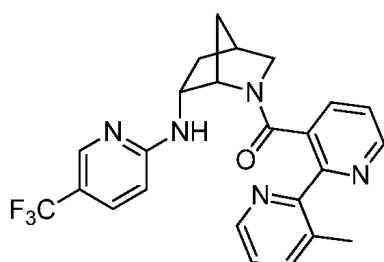
실시예 390: (3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1582]

[1583]

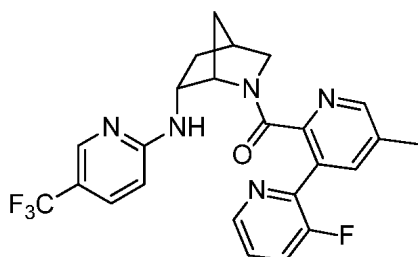
실시예 391: (3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1584]

[1585]

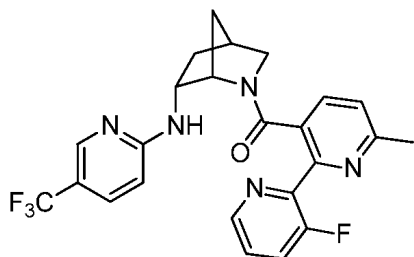
실시예 392: (3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1586]

[1587]

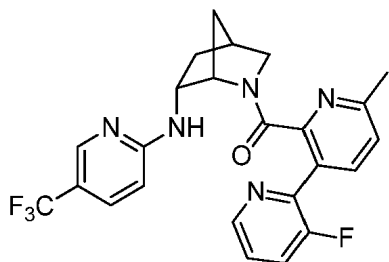
실시예 393: (3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1588]

[1589]

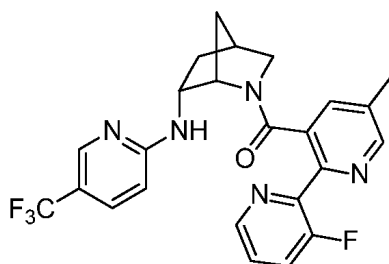
실시예 394: (3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1590]

[1591]

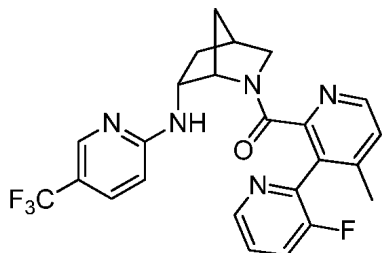
실시예 395: (3'-플루오로-5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1592]

[1593]

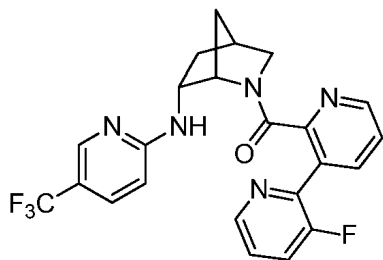
실시예 396: (3-플루오로-4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1594]

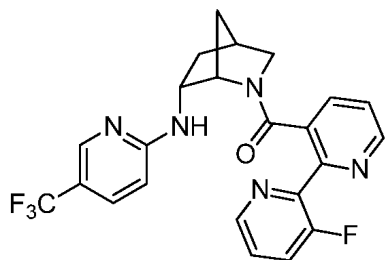
[1595]

실시예 397: (3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



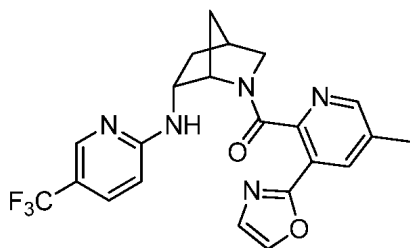
[1596]

[1597] 실시예 398: (3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



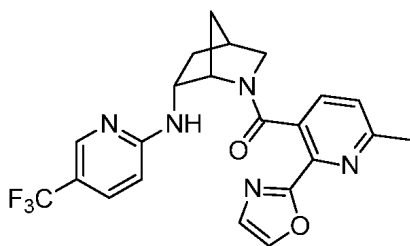
[1598]

[1599] 실시예 399: (5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



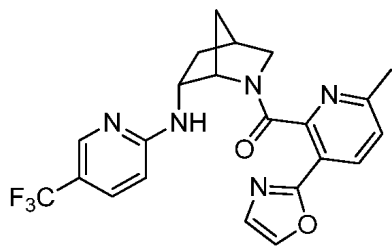
[1600]

[1601] 실시예 400: (6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1602]

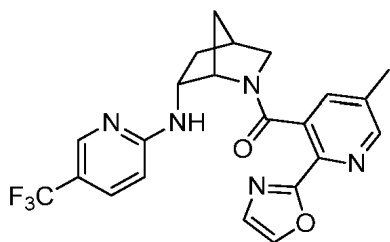
[1603] 실시예 401: (6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1604]

[1605]

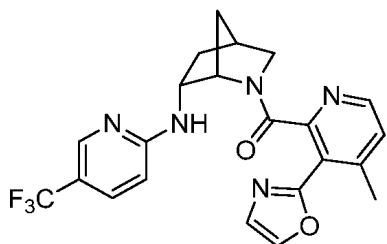
실시예 402: (5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1606]

[1607]

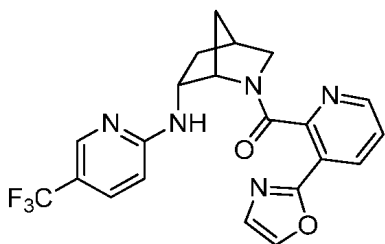
실시예 403: (4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1608]

[1609]

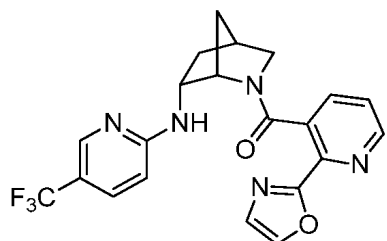
실시예 404: (3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1610]

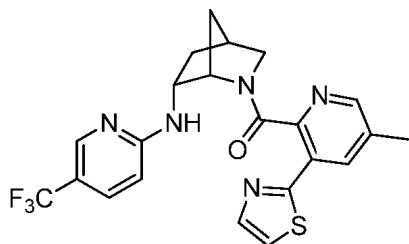
[1611]

실시예 405: (2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



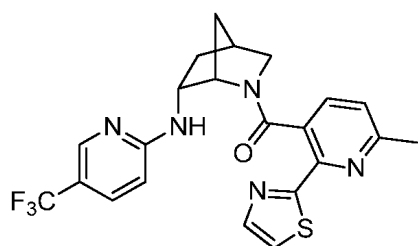
[1612]

- [1613] 실시예 406:
(5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



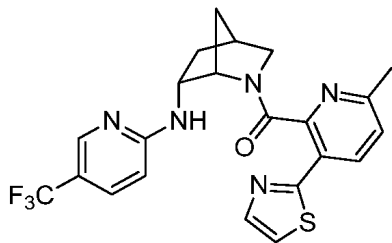
[1614]

- [1615] 실시예 407:
(6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



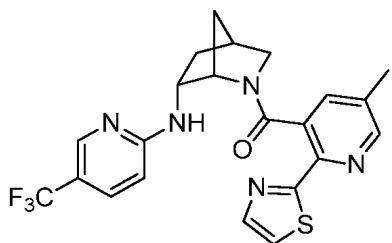
[1616]

- [1617] 실시예 408:
(6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



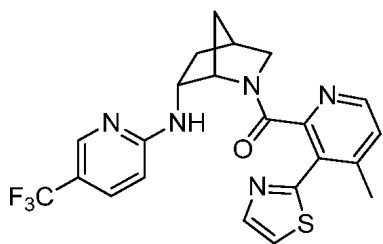
[1618]

- [1619] 실시예 409:
(5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1620]

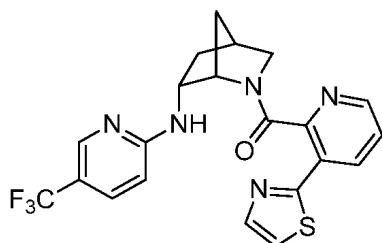
- [1621] 실시예 410:
(4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1622]

[1623]

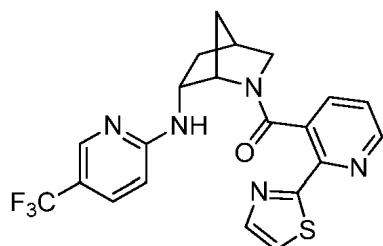
실시예 411: (3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1624]

[1625]

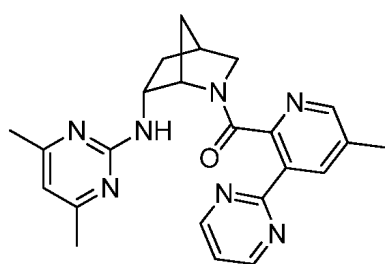
실시예 412: (2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1626]

[1627]

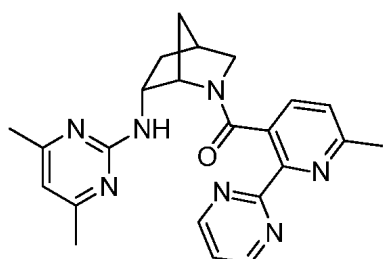
실시예 413: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1628]

[1629]

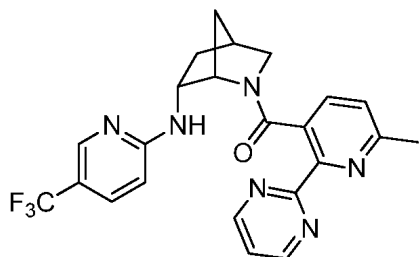
실시예 414: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1630]

[1631]

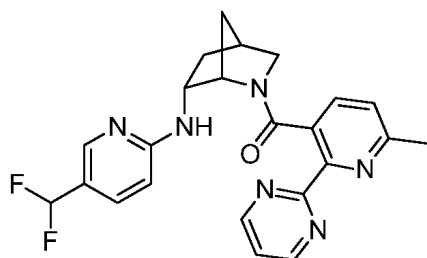
실시예 415: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[1632]

[1633]

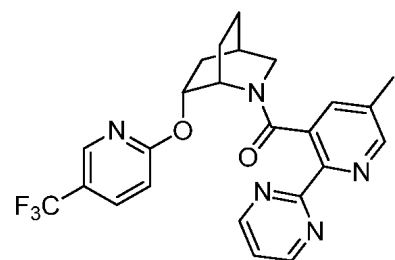
실시예 416: ((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1634]

[1635]

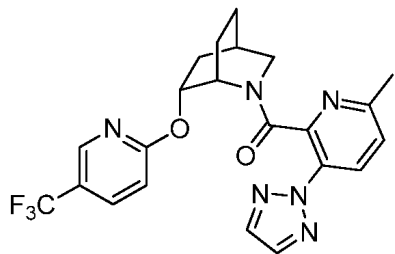
실시예 417: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1636]

[1637]

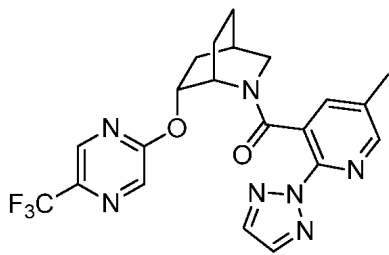
실시예 418: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1638]

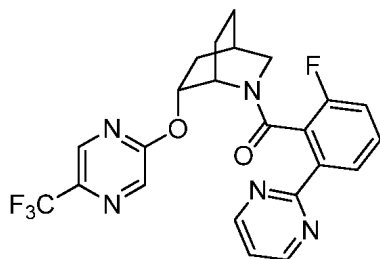
[1639]

실시예 419: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1640]

[1641] 실시예 420: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.

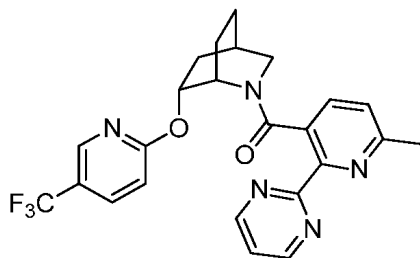


[1642]

[1643] 중간체 A-40 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 77과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 473.2; m/z 실측치, 474.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 x 4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 45 $^{\circ}$ C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.79 min (주 회전 이성질체).

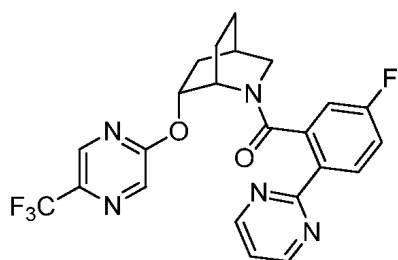
[1644]

실시예 421: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



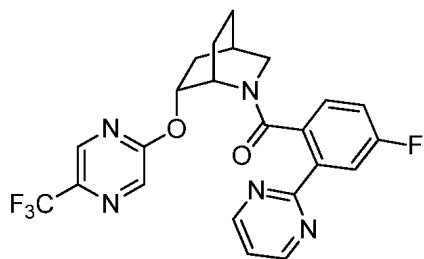
[1645]

[1646] 실시예 422: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



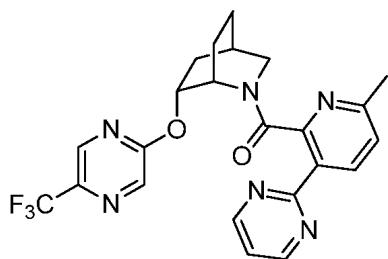
[1647]

[1648] 실시예 423: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



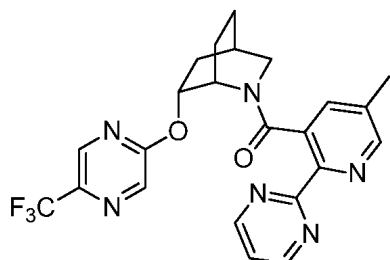
[1649]

[1650] 실시예 424: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



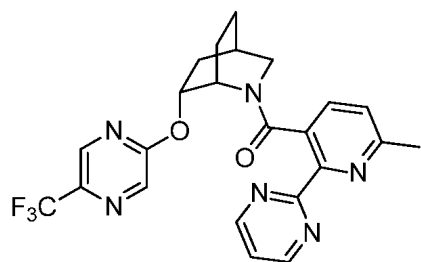
[1651]

[1652] 실시예 425: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



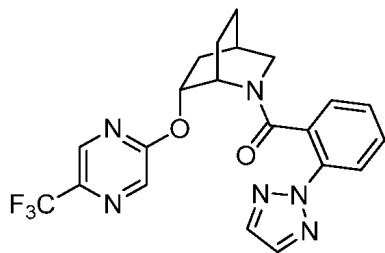
[1653]

[1654] 실시예 426: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



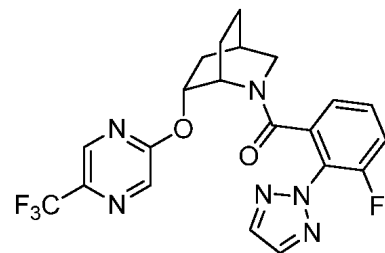
[1655]

[1656] 실시예 427: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



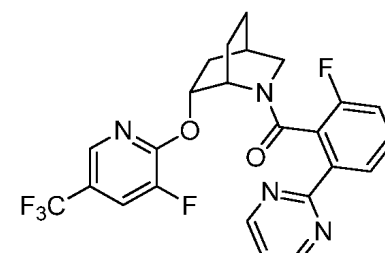
[1657]

[1658] 실시예 428: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



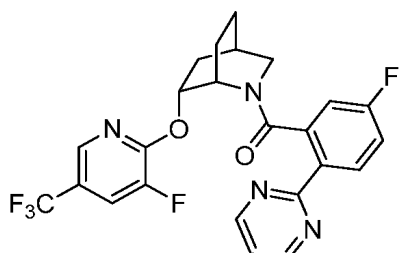
[1659]

[1660] 실시예 429: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



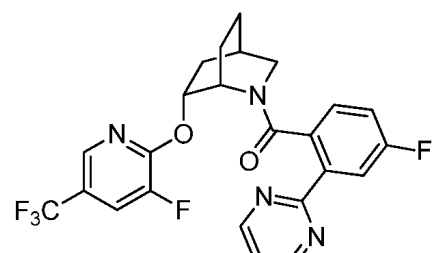
[1661]

[1662] 실시예 430: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1663]

[1664] 실시예 431: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



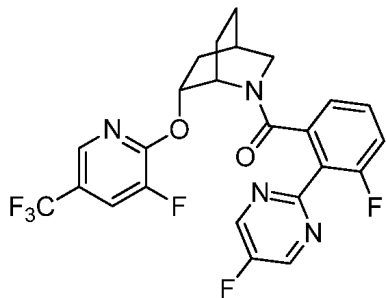
[1665]

[1666]

실시예

432:

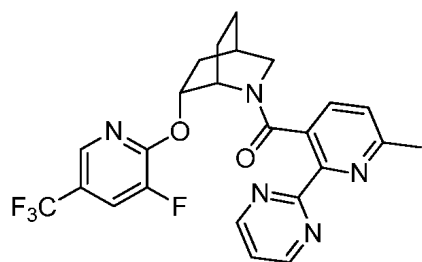
(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1667]

[1668]

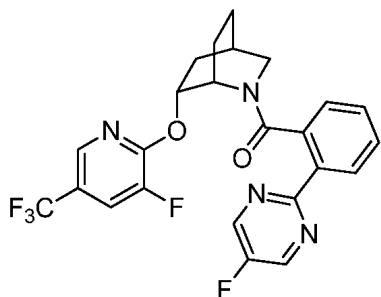
실시예 433: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1669]

[1670]

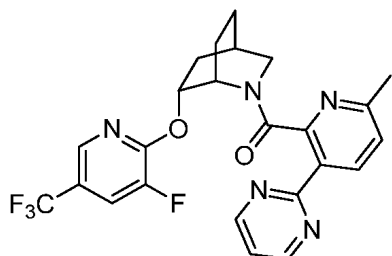
실시예 434: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1671]

[1672]

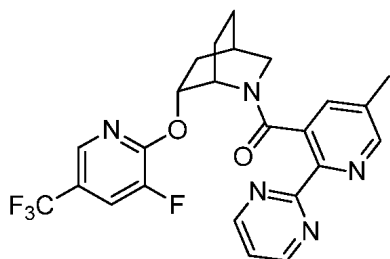
실시예 435: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1673]

[1674]

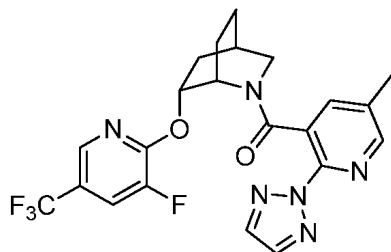
실시예 436: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1675]

[1676]

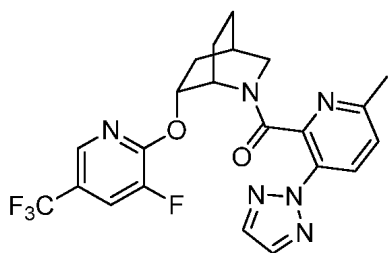
실시예 437: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1677]

[1678]

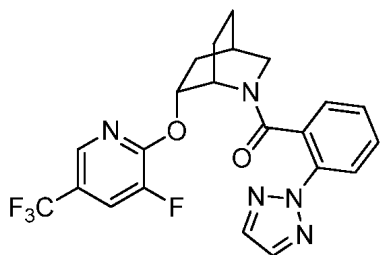
실시예 438: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1679]

[1680]

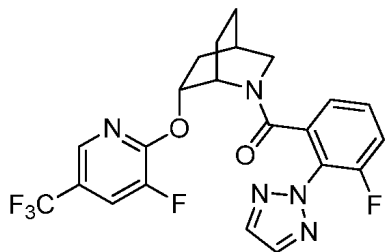
실시예 439: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1681]

[1682]

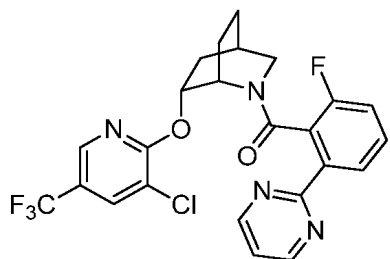
실시예 440: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1683]

[1684]

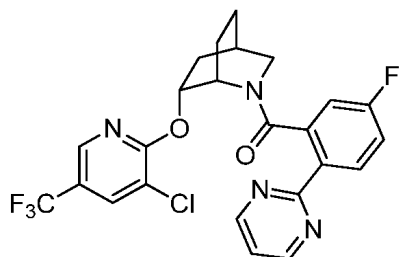
실시예 441: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1685]

[1686]

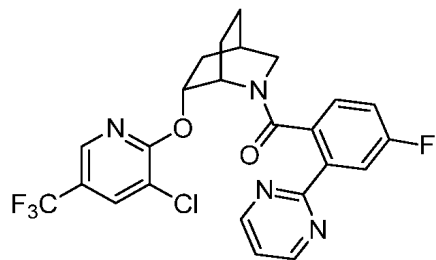
실시예 442: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1687]

[1688]

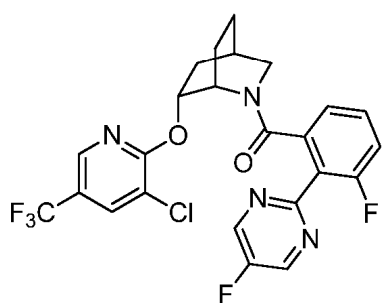
실시예 443: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1689]

[1690]

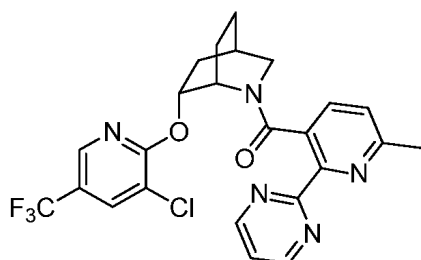
실시예 444: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1691]

[1692]

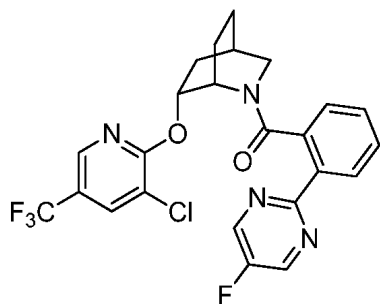
실시예 445: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1693]

[1694]

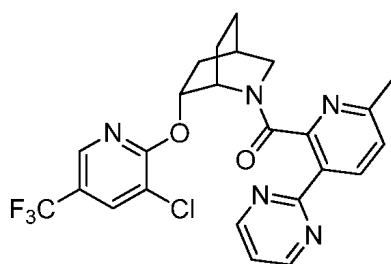
실시예 446: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1695]

[1696]

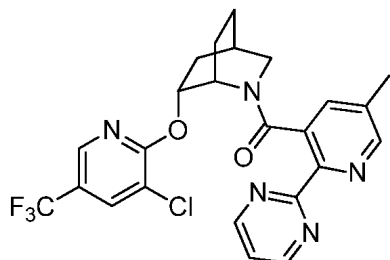
실시예 447: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1697]

[1698]

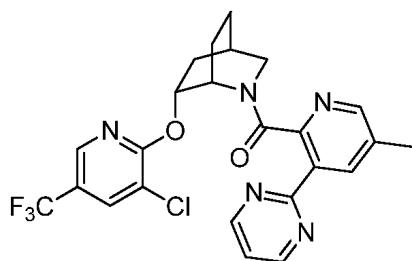
실시예 448: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1699]

[1700]

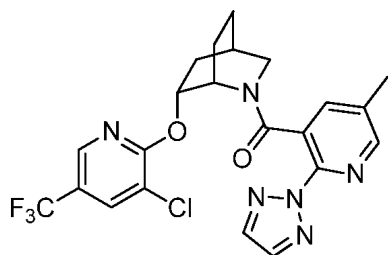
실시예 449: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1701]

[1702]

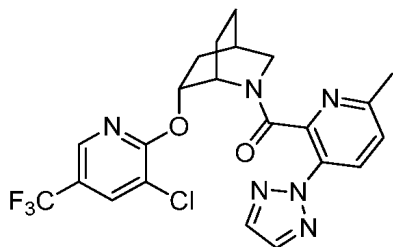
실시예 450: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1703]

[1704]

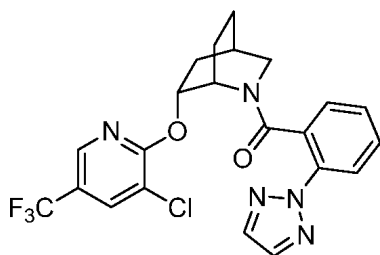
실시예 451: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1705]

[1706]

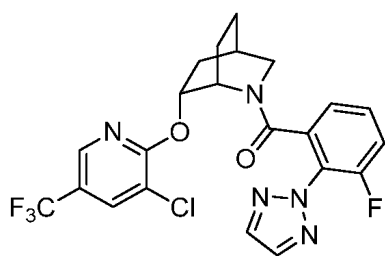
실시예 452: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1707]

[1708]

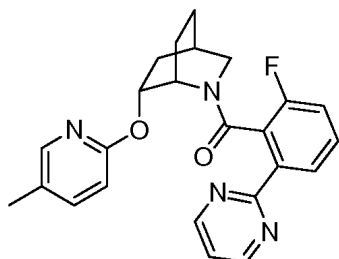
실시예 453: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1709]

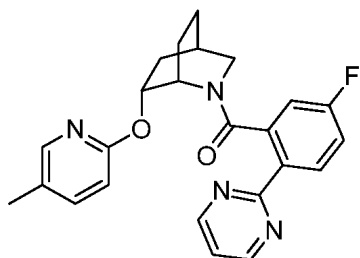
[1710]

실시예 454: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



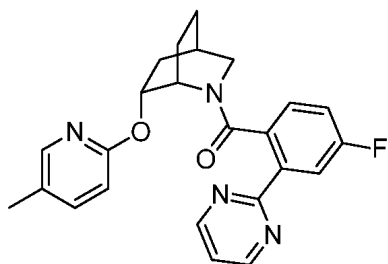
[1711]

- [1712] 실시예 455: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



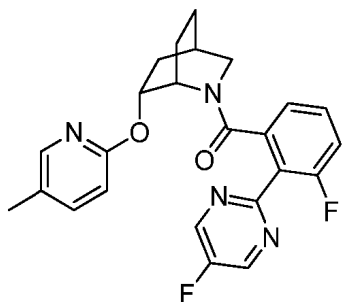
[1713]

- [1714] 실시예 456: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



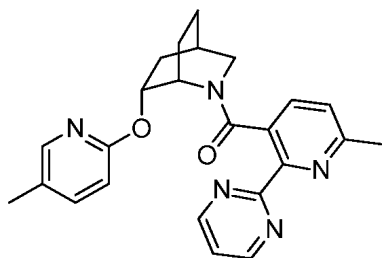
[1715]

- [1716] 실시예 457: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



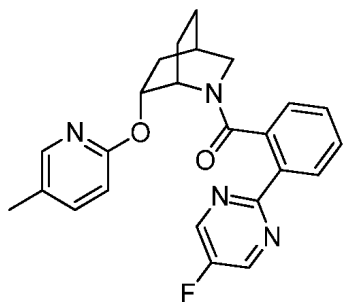
[1717]

- [1718] 실시예 458: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1719]

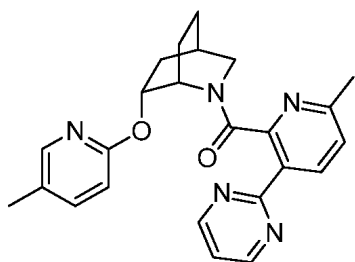
- [1720] 실시예 459: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1721]

[1722]

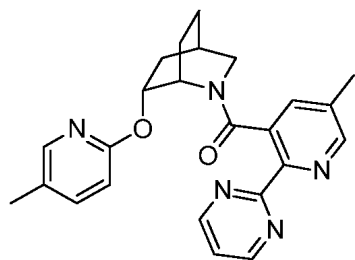
실시예 460: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1723]

[1724]

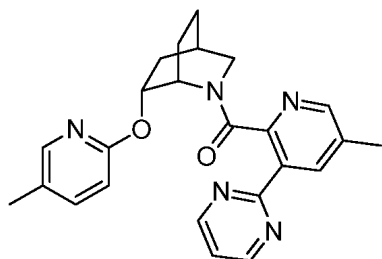
실시예 461: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1725]

[1726]

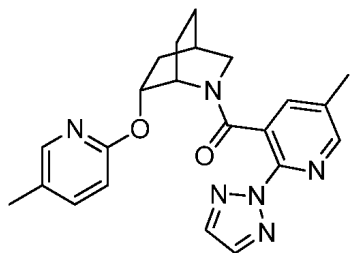
실시예 462: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1727]

[1728]

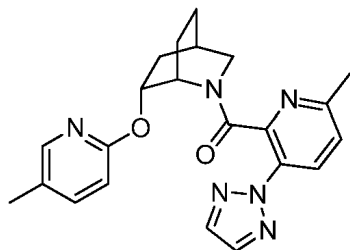
실시예 463: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1729]

[1730]

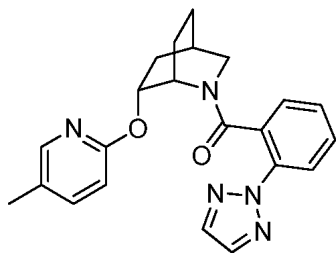
실시예 464: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1731]

[1732]

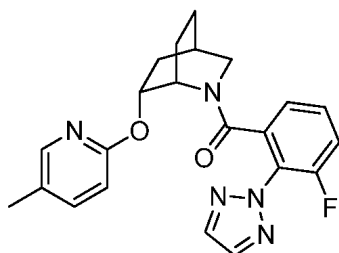
실시예 465: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1733]

[1734]

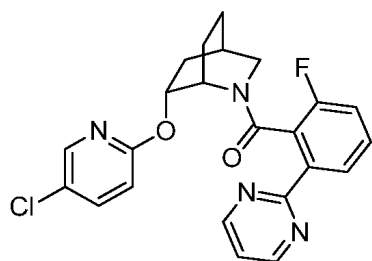
실시예 466: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1735]

[1736]

실시예 467: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.

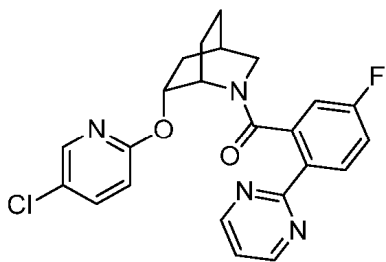


[1737]

[1738]

실시예 468: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-

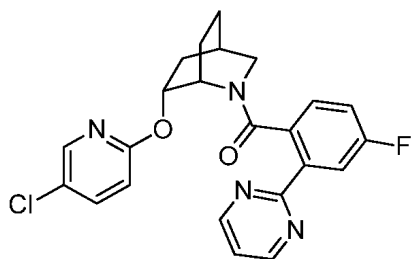
(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1739]

[1740]

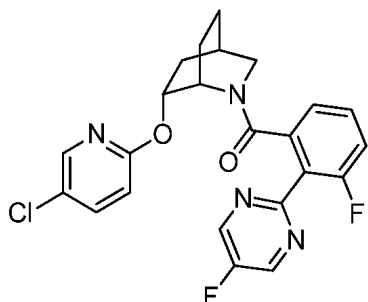
실시예 469: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1741]

[1742]

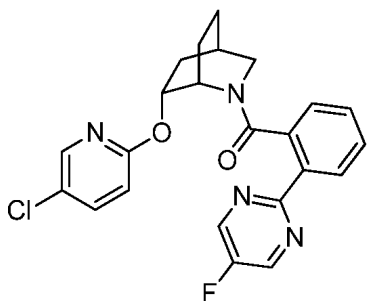
실시예 470: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1743]

[1744]

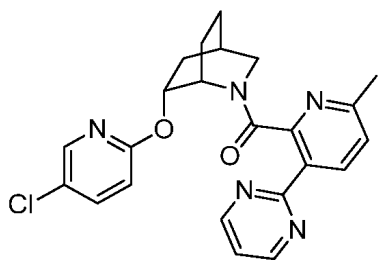
실시예 471: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1745]

[1746]

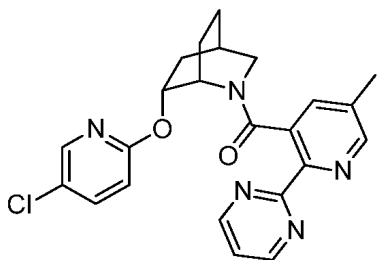
실시예 472: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1747]

[1748]

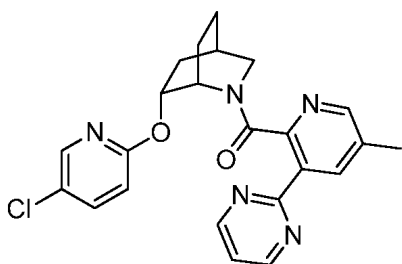
실시예 473: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1749]

[1750]

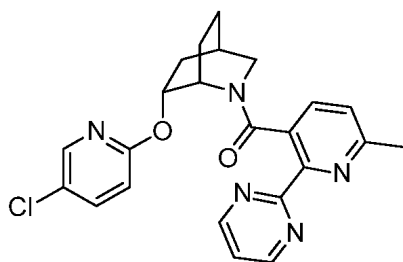
실시예 474: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1751]

[1752]

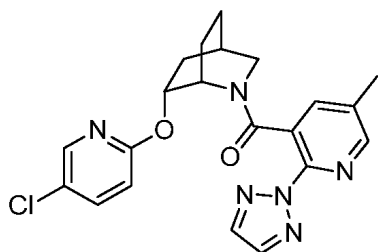
실시예 475: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1753]

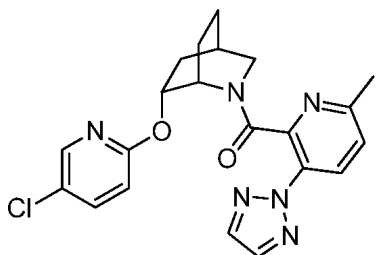
[1754]

실시예 476: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



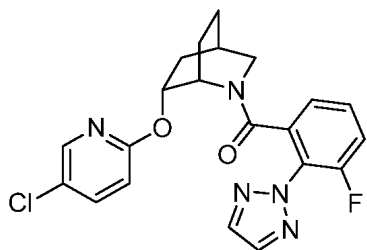
[1755]

- [1756] 실시예 477: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



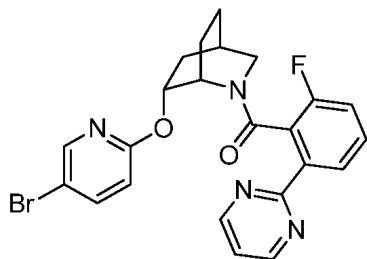
[1757]

- [1758] 실시예 478: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



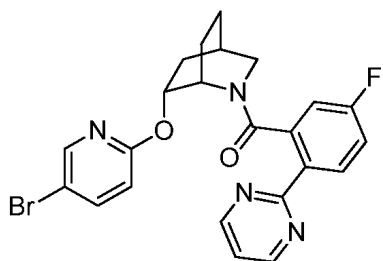
[1759]

- [1760] 실시예 479: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



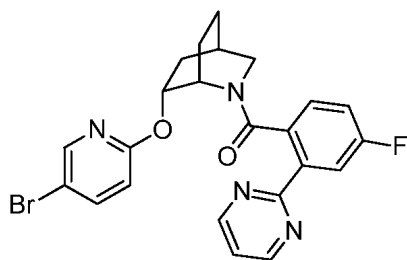
[1761]

- [1762] 실시예 480: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1763]

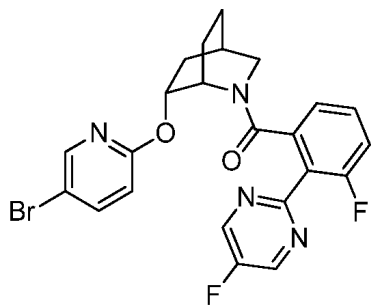
- [1764] 실시예 481: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1765]

[1766]

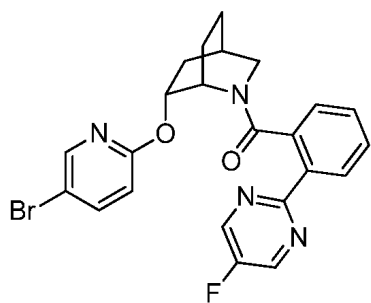
실시예 482: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1767]

[1768]

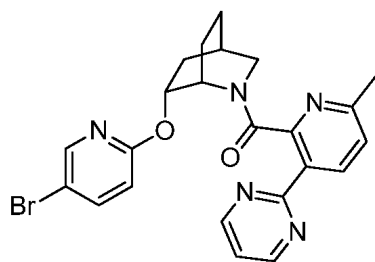
실시예 483: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1769]

[1770]

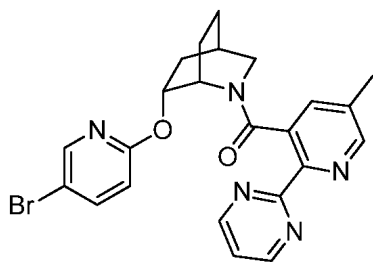
실시예 484: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1771]

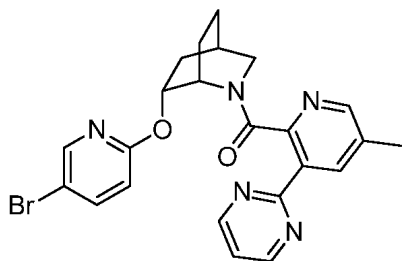
[1772]

실시예 485: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



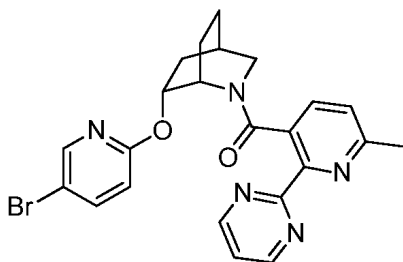
[1773]

[1774] 실시예 486: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



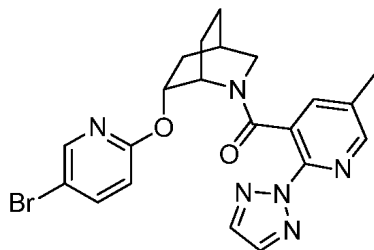
[1775]

[1776] 실시예 487: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



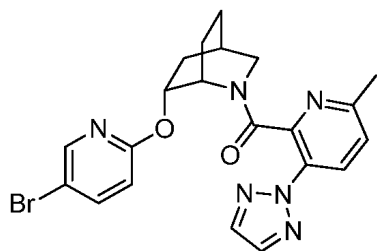
[1777]

[1778] 실시예 488: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1779]

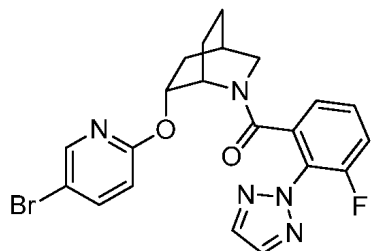
[1780] 실시예 489: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1781]

[1782]

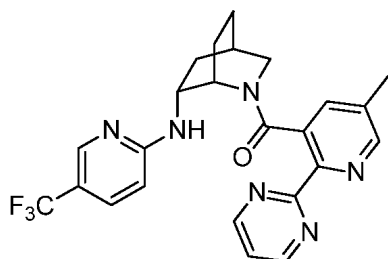
실시예 490: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1783]

[1784]

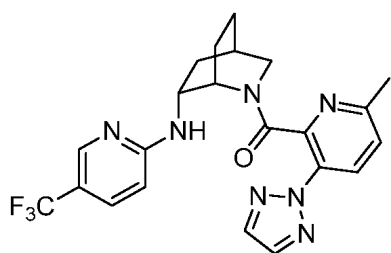
실시예 491: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1785]

[1786]

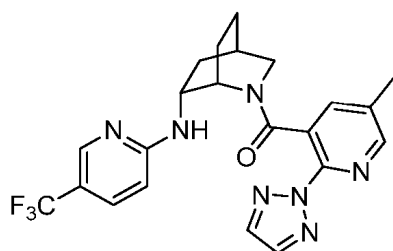
실시예 492: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1787]

[1788]

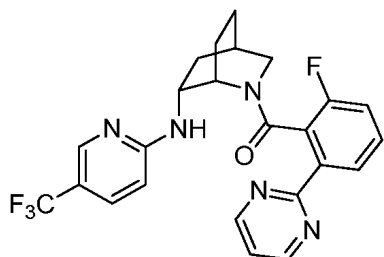
실시예 493: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1789]

[1790]

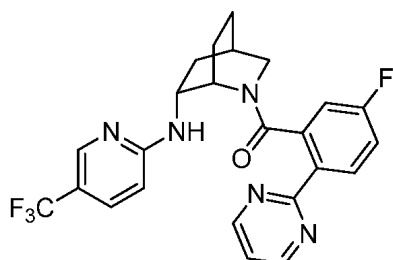
실시예 494: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1791]

[1792]

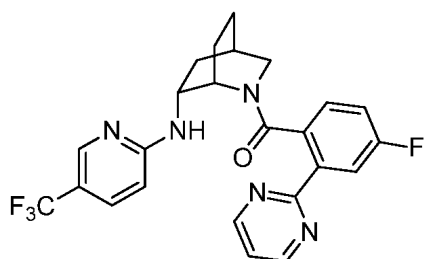
실시예 495: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1793]

[1794]

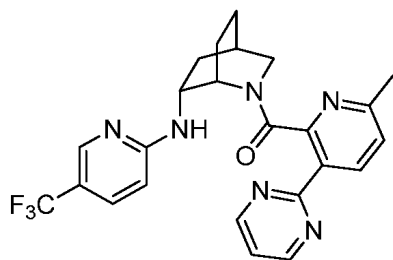
실시예 496: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1795]

[1796]

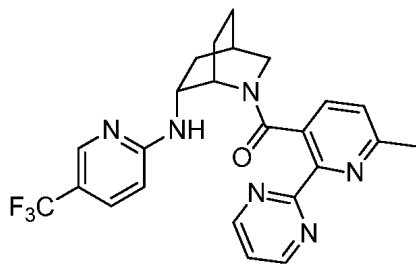
실시예 497: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1797]

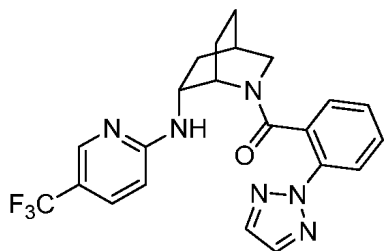
[1798]

실시예 498: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



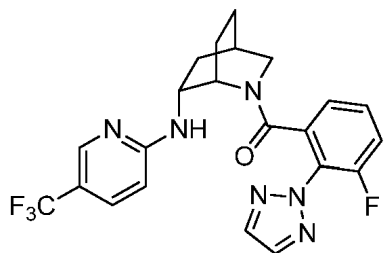
[1799]

[1800] 실시예 499: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



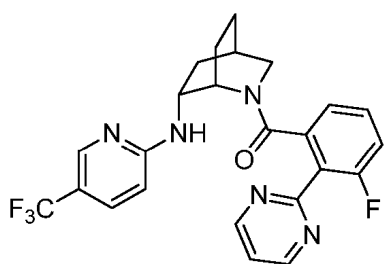
[1801]

[1802] 실시예 500: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



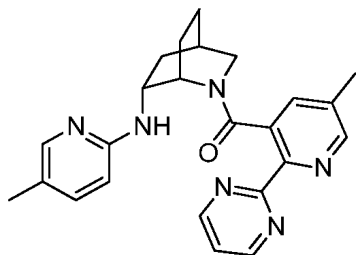
[1803]

[1804] 실시예 501: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



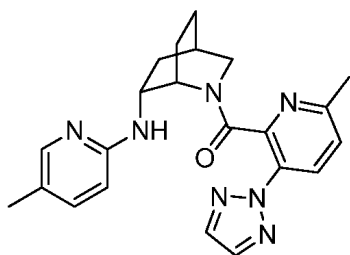
[1805]

[1806] 실시예 502: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



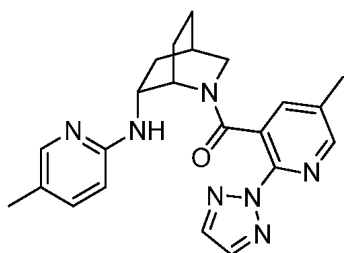
[1807]

- [1808] 실시예 503: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



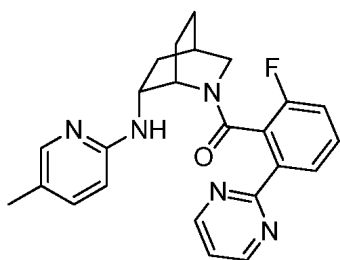
[1809]

- [1810] 실시예 504: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



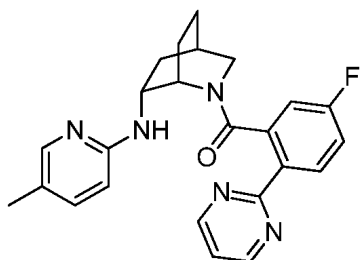
[1811]

- [1812] 실시예 505: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



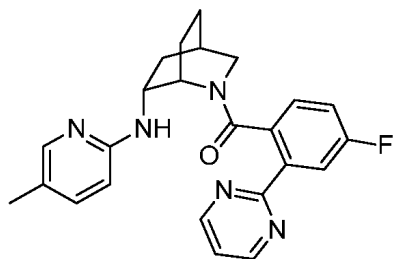
[1813]

- [1814] 실시예 506: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1815]

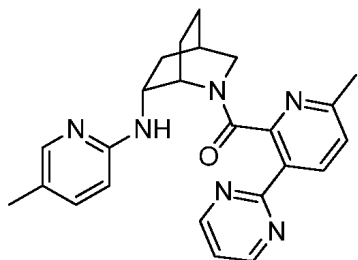
- [1816] 실시예 507: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1817]

[1818]

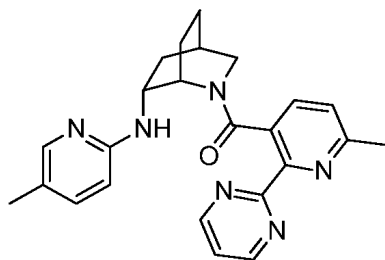
실시예 508: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1819]

[1820]

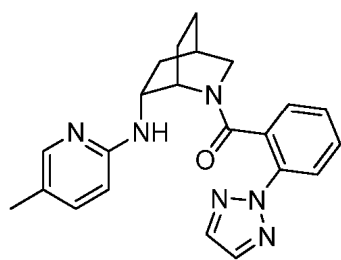
실시예 509: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1821]

[1822]

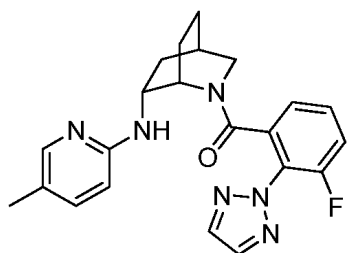
실시예 510: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1823]

[1824]

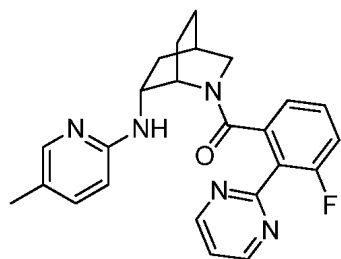
실시예 511: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1825]

[1826]

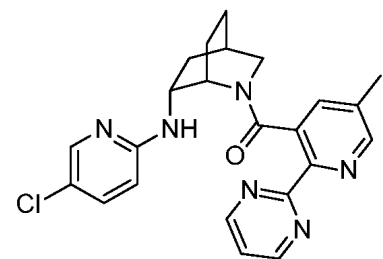
실시예 512: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1827]

[1828]

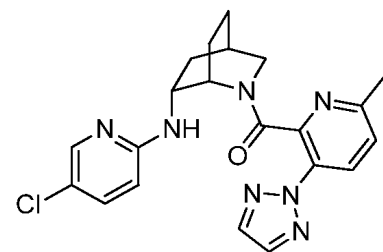
실시예 513: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1829]

[1830]

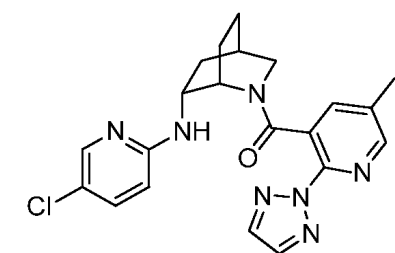
실시예 514: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1831]

[1832]

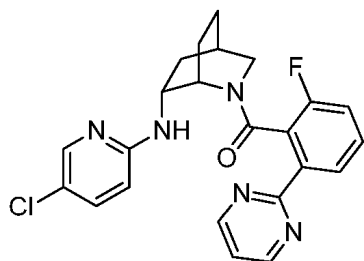
실시예 515: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1833]

[1834]

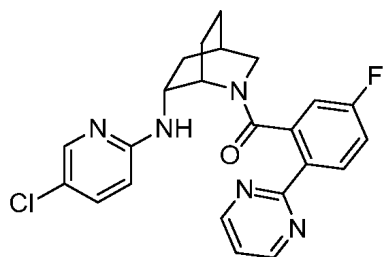
실시예 516: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1835]

[1836]

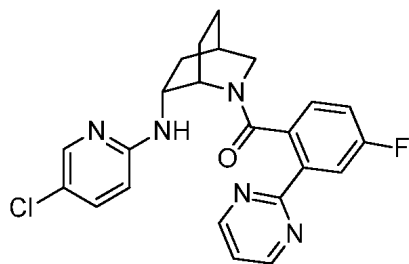
실시예 517: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1837]

[1838]

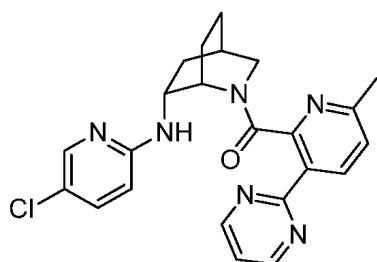
실시예 518: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1839]

[1840]

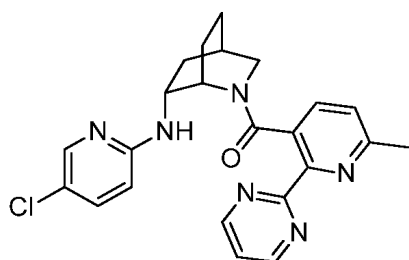
실시예 519: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1841]

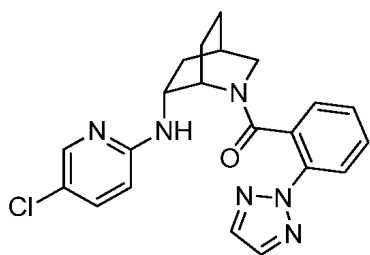
[1842]

실시예 520: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



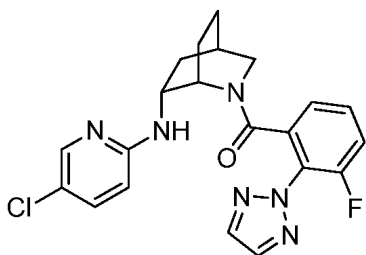
[1843]

- [1844] 실시예 521: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



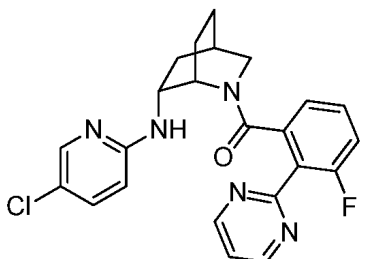
[1845]

- [1846] 실시예 522: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



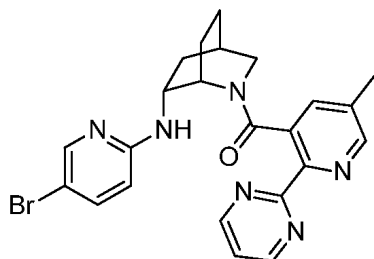
[1847]

- [1848] 실시예 523: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



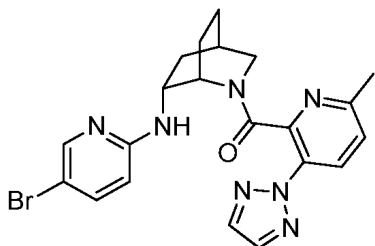
[1849]

- [1850] 실시예 524: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1851]

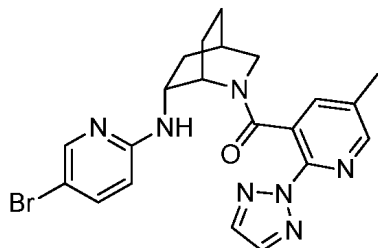
- [1852] 실시예 525: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1853]

[1854]

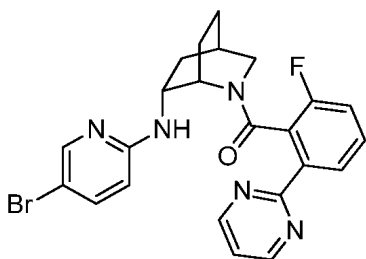
실시예 526: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1855]

[1856]

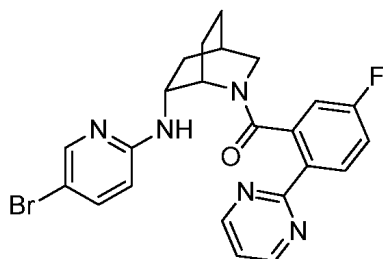
실시예 527: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1857]

[1858]

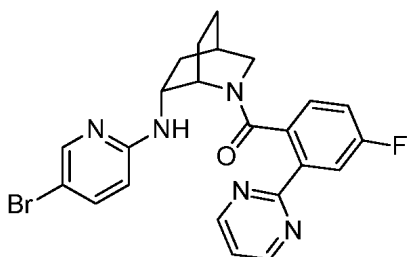
실시예 528: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1859]

[1860]

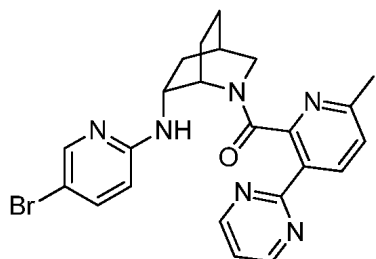
실시예 529: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1861]

[1862]

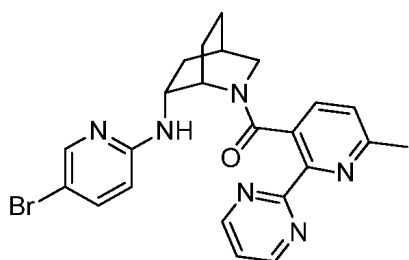
실시예 530: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1863]

[1864]

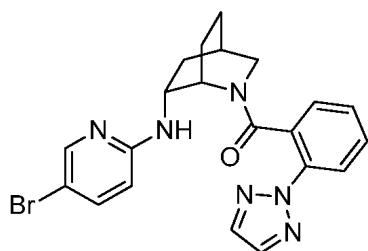
실시예 531: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1865]

[1866]

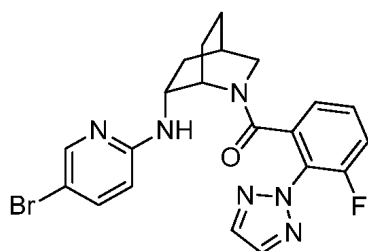
실시예 532: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1867]

[1868]

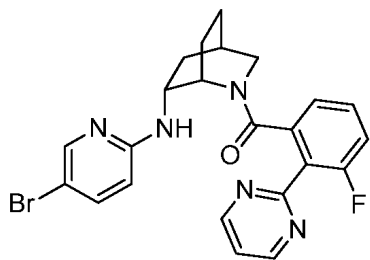
실시예 533: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1869]

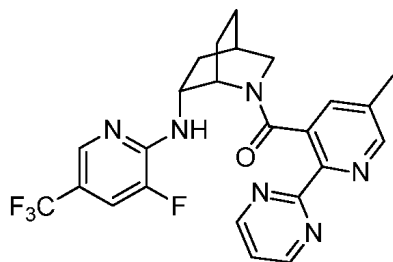
[1870]

실시예 534: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



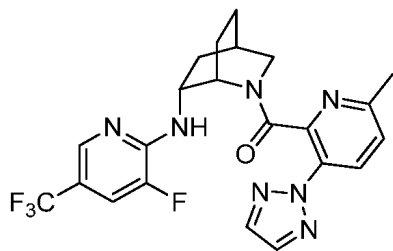
[1871]

[1872] 실시예 535: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



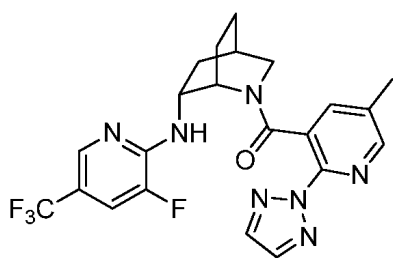
[1873]

[1874] 실시예 536: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



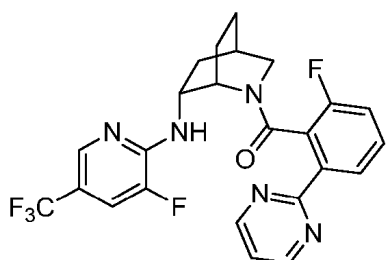
[1875]

[1876] 실시예 537: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



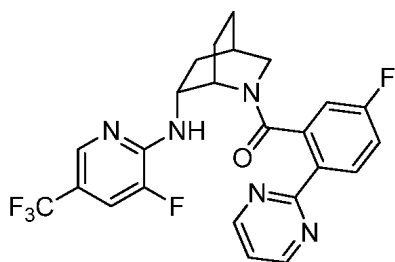
[1877]

[1878] 실시예 538: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



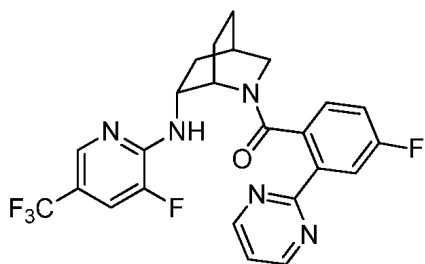
[1879]

- [1880] 실시예 539: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



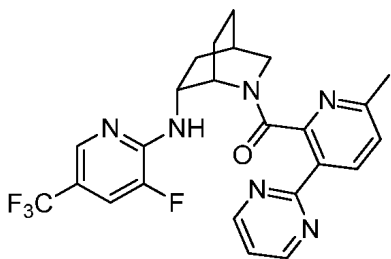
[1881]

- [1882] 실시예 540: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



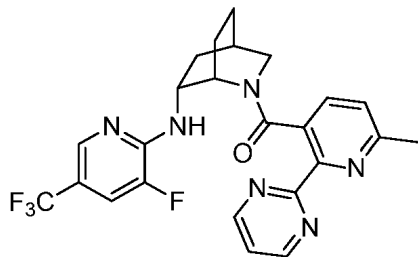
[1883]

- [1884] 실시예 541: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



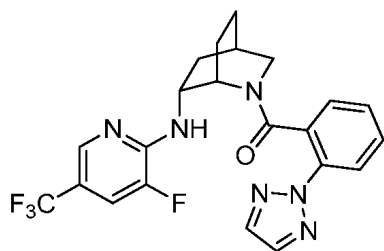
[1885]

- [1886] 실시예 542: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1887]

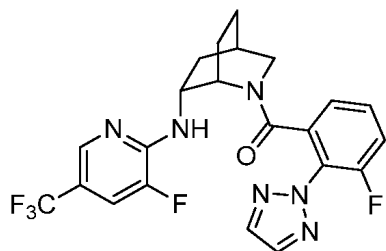
- [1888] 실시예 543: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1889]

[1890]

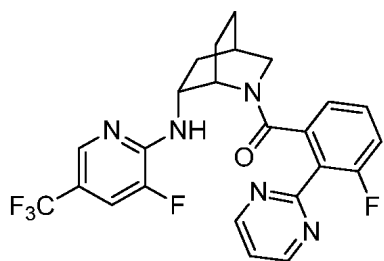
실시예 544: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1891]

[1892]

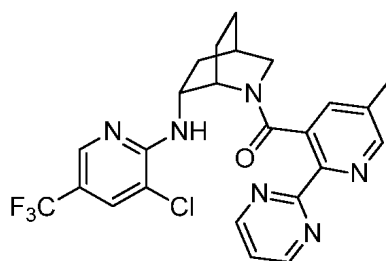
실시예 545: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1893]

[1894]

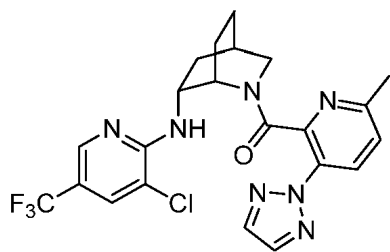
실시예 546: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1895]

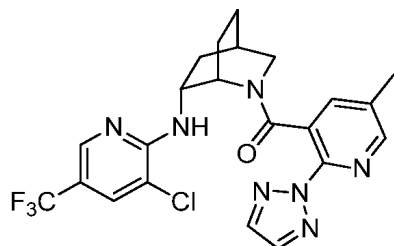
[1896]

실시예 547: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



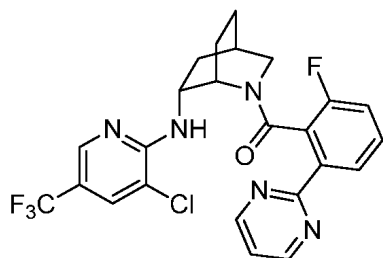
[1897]

[1898] 실시예 548: ((1S, 4R, 6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



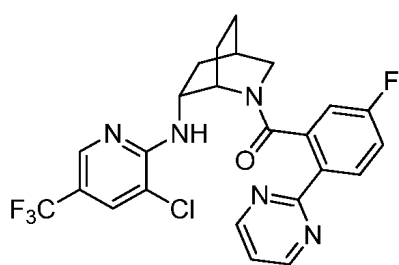
[1899]

[1900] 실시예 549: ((1S, 4R, 6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



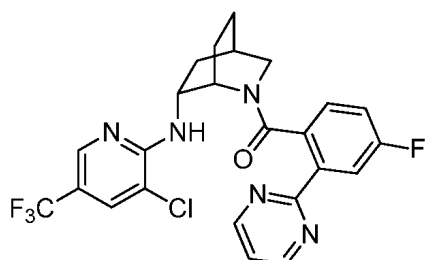
[1901]

[1902] 실시예 550: ((1S, 4R, 6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



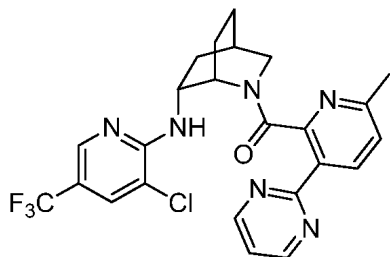
[1903]

[1904] 실시예 551: ((1S, 4R, 6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



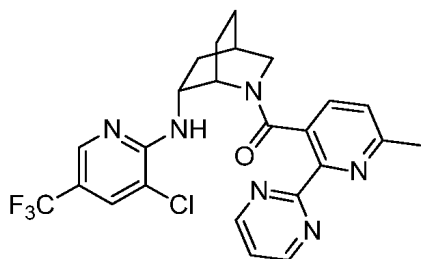
[1905]

- [1906] 실시예 552: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



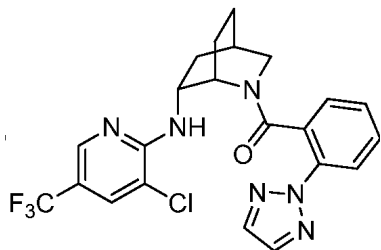
[1907]

- [1908] 실시예 553: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



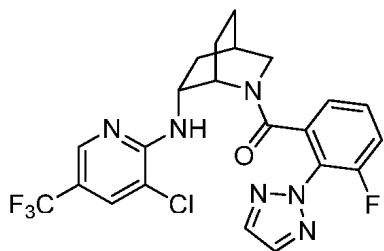
[1909]

- [1910] 실시예 554: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



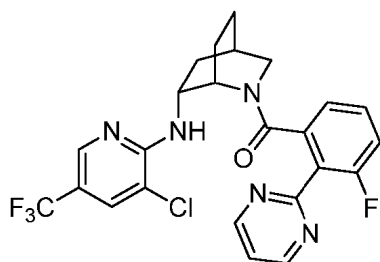
[1911]

- [1912] 실시예 555: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1913]

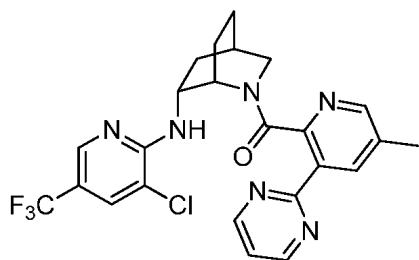
- [1914] 실시예 556: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1915]

[1916]

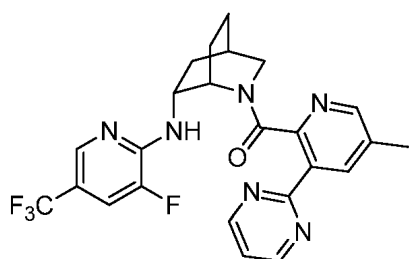
실시예 557: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1917]

[1918]

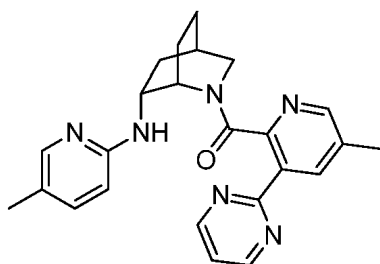
실시예 558: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1919]

[1920]

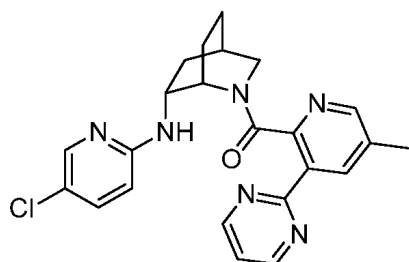
실시예 559: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1921]

[1922]

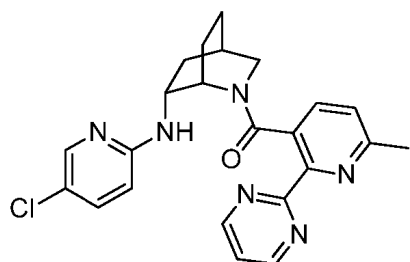
실시예 560: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1923]

[1924]

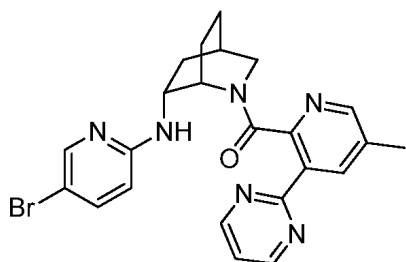
실시예 561: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1925]

[1926]

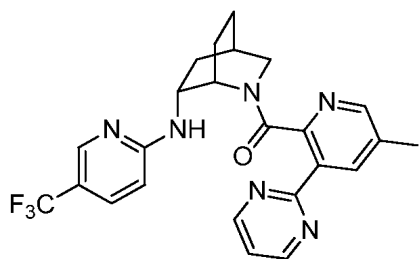
실시예 562: ((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1927]

[1928]

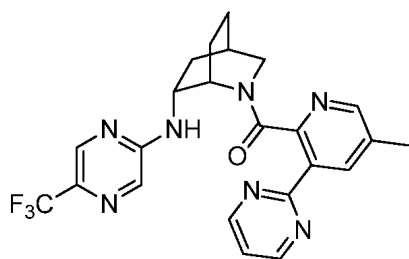
실시예 563: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1929]

[1930]

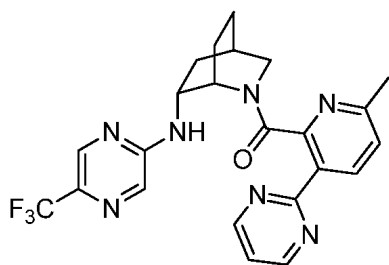
실시예 564: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1931]

[1932]

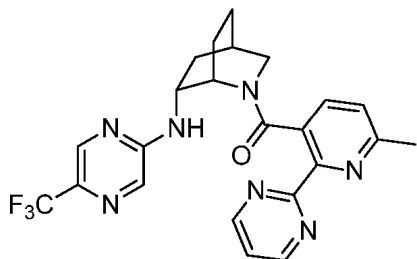
실시예 565: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1933]

[1934]

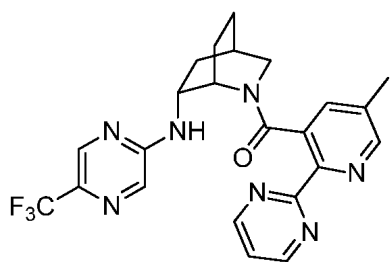
실시예 566: (6-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1935]

[1936]

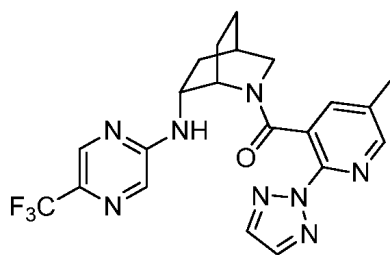
실시예 567: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1937]

[1938]

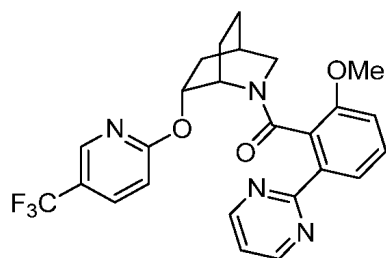
실시예 568: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1939]

[1940]

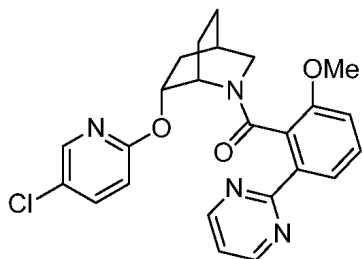
실시예 569: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1941]

[1942]

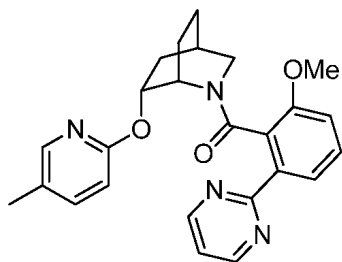
실시예 570: ((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1943]

[1944]

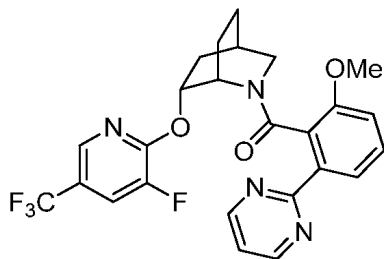
실시예 571: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1945]

[1946]

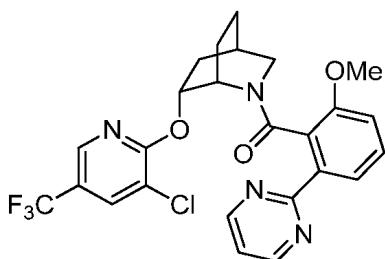
실시예 572: ((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1947]

[1948]

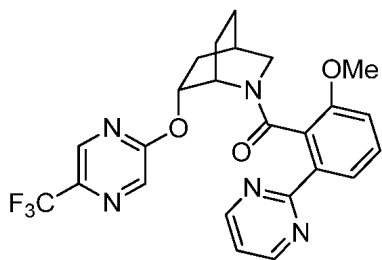
실시예 573: ((1S,4R,6R)-6-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1949]

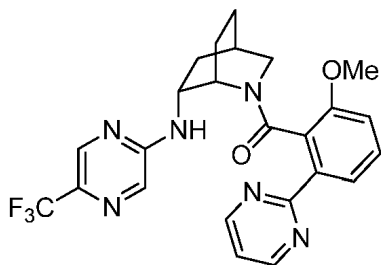
[1950]

실시예 574: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



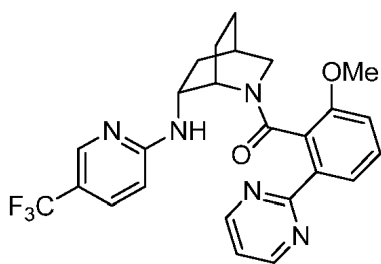
[1951]

[1952] 실시예 575: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



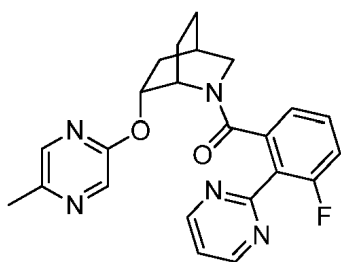
[1953]

[1954] 실시예 576: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



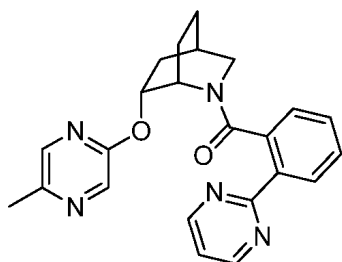
[1955]

[1956] 실시예 577: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1957]

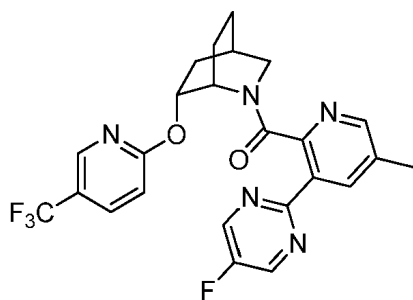
[1958] 실시예 578: ((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1959]

[1960]

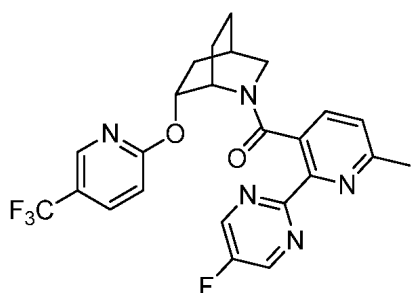
실시예 579: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1961]

[1962]

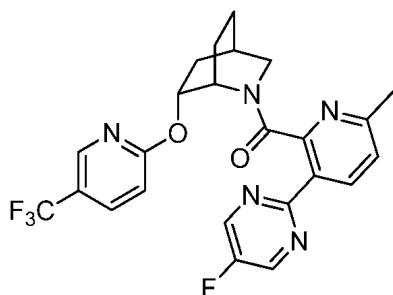
실시예 580: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1963]

[1964]

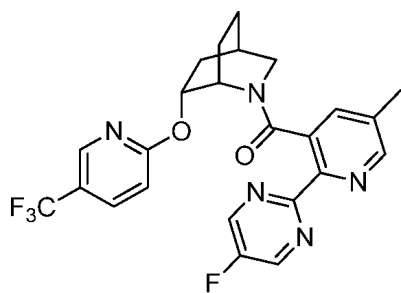
실시예 581: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1965]

[1966]

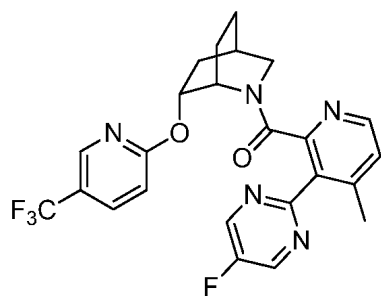
실시예 582: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1967]

[1968]

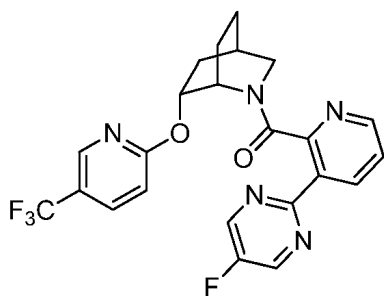
실시예 583: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1969]

[1970]

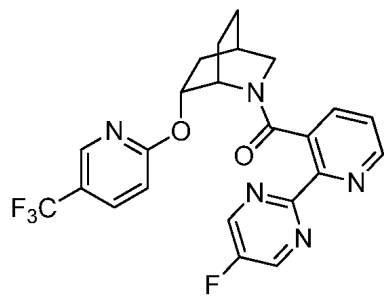
실시예 584: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1971]

[1972]

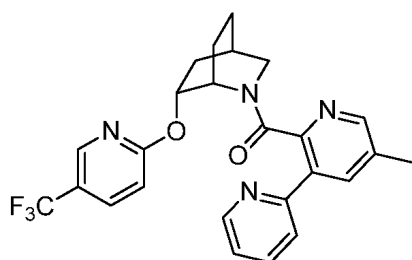
실시예 585: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1973]

[1974]

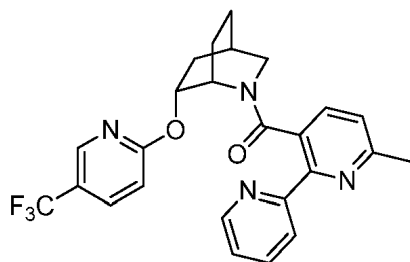
실시예 586: (5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1975]

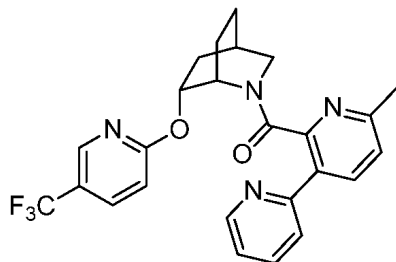
[1976]

실시예 587: (6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



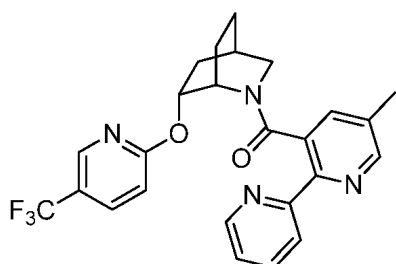
[1977]

[1978] 실시예 588: (6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



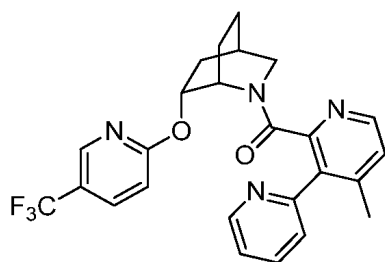
[1979]

[1980] 실시예 589: (5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



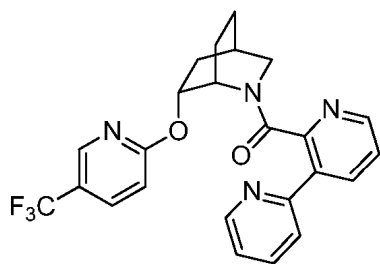
[1981]

[1982] 실시예 590: (4'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1983]

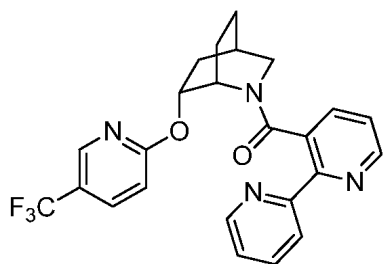
[1984] 실시예 591: [2,3'-바이피리딘]-2'-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1985]

[1986]

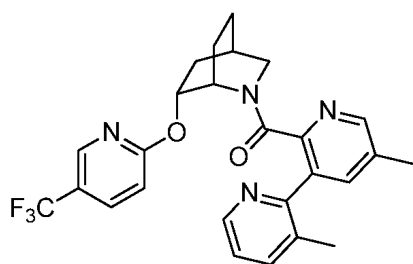
실시예 592: [2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1987]

[1988]

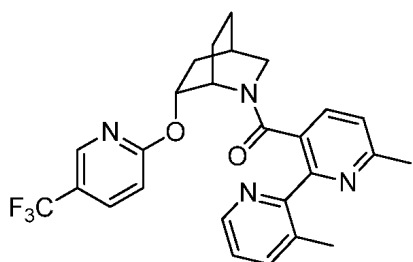
실시예 593: (3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1989]

[1990]

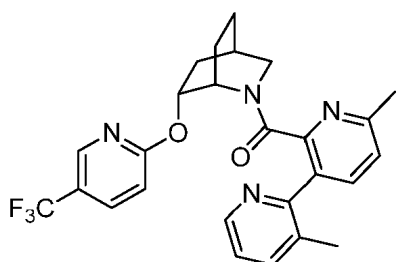
실시예 594: (3',6'-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1991]

[1992]

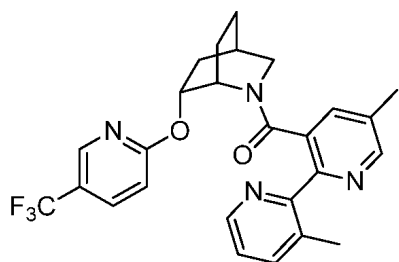
실시예 595: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1993]

[1994]

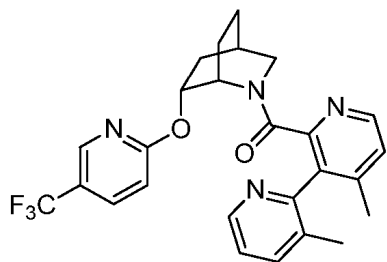
실시예 596: (3',5-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1995]

[1996]

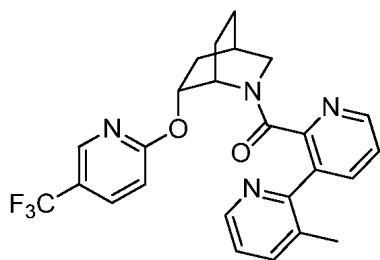
실시예 597: (3,4'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1997]

[1998]

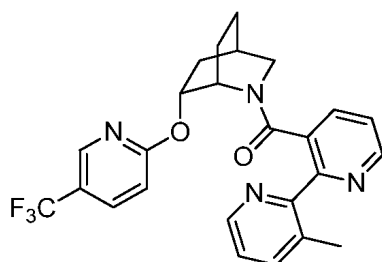
실시예 598: (3-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[1999]

[2000]

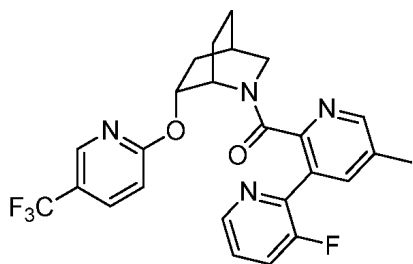
실시예 599: (3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2001]

[2002]

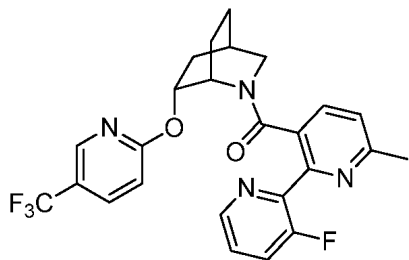
실시예 600: (3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2003]

[2004]

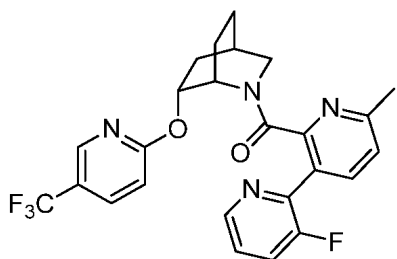
실시예 601: (3'-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2005]

[2006]

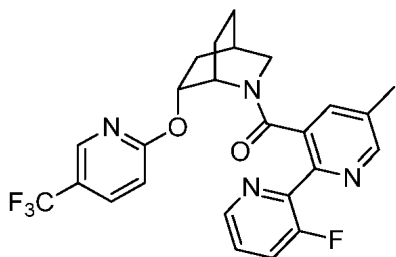
실시예 602: (3-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2007]

[2008]

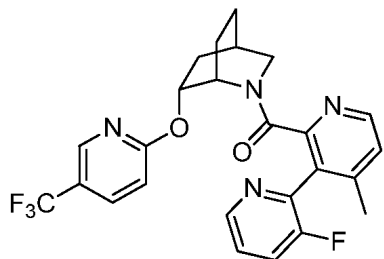
실시예 603: (3'-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-5-일)-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2009]

[2010]

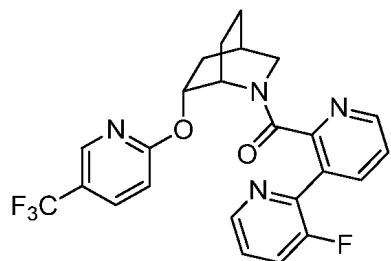
실시예 604: (3-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-4'-일)-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2011]

[2012]

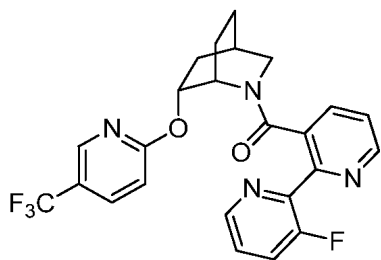
실시예 605: (3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2013]

[2014]

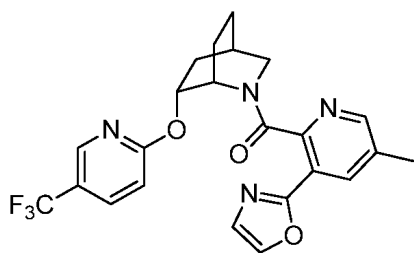
실시예 606: (3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2015]

[2016]

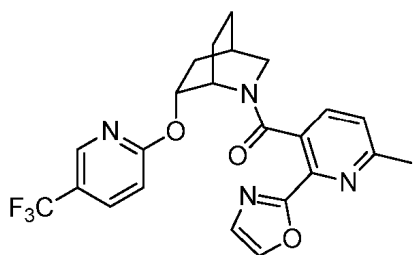
실시예 607: (5-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2017]

[2018]

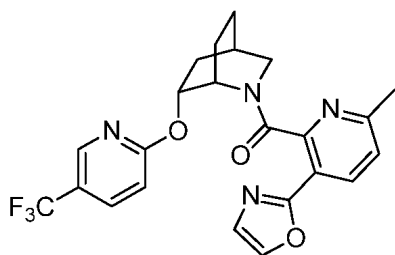
실시예 608: (6-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2019]

[2020]

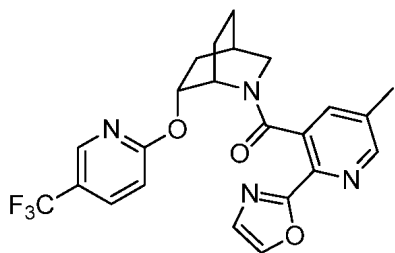
실시예 609: (6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2021]

[2022]

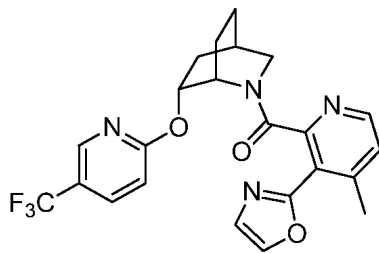
실시예 610: (5-메틸-2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2023]

[2024]

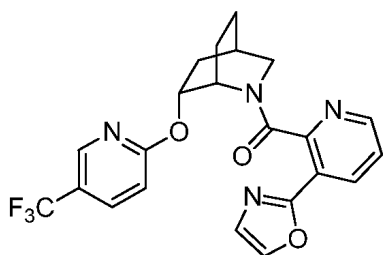
실시예 611: (4-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2025]

[2026]

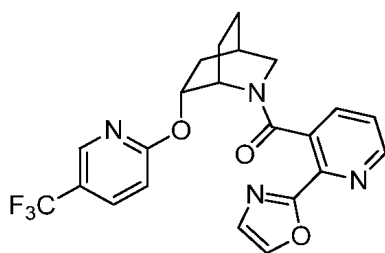
실시예 612: 3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2027]

[2028]

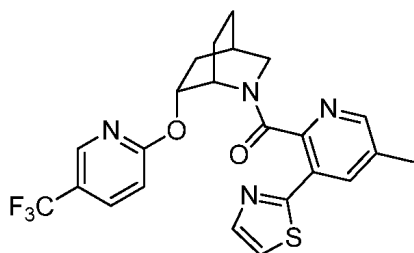
실시예 613: (2-(옥사졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2029]

[2030]

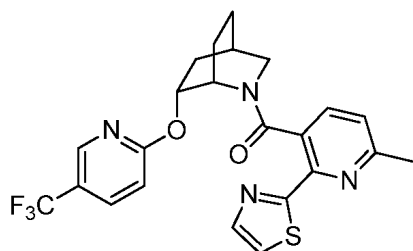
실시예 614: 5-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2031]

[2032]

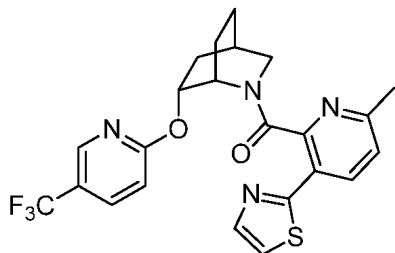
실시예 615: (6-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2033]

[2034]

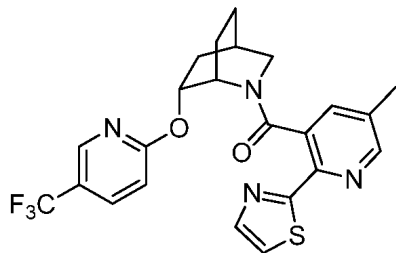
실시예 616: (6-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2035]

[2036]

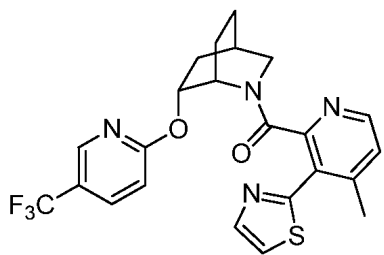
실시예 617: (5-메틸-2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2037]

[2038]

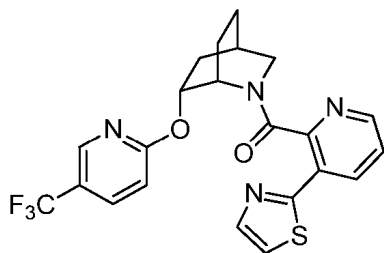
실시예 618: (4-메틸-3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2039]

[2040]

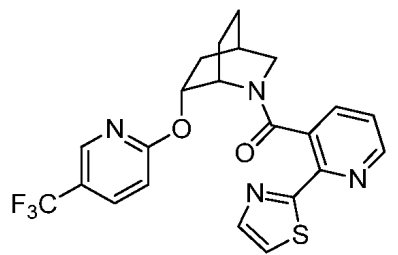
실시예 619: (3-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2041]

[2042]

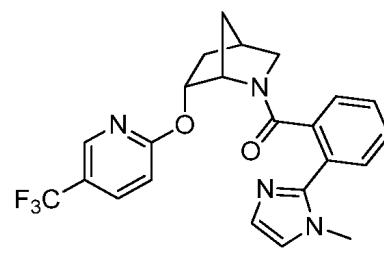
실시예 620: (2-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2043]

[2044]

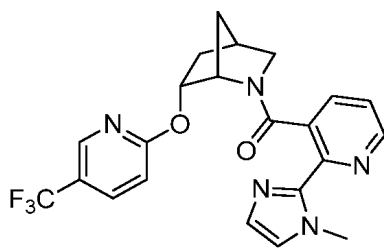
실시예 621: (2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2045]

[2046]

실시예 622: (2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

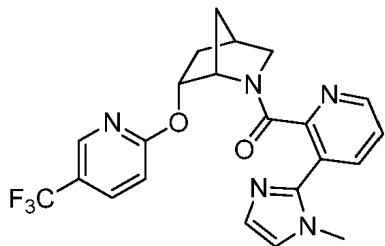


[2047]

[2048]

실시예 623: (3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.

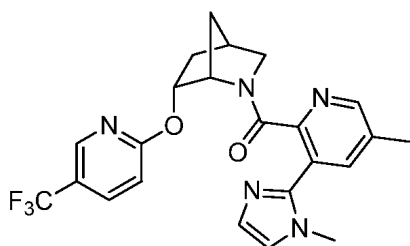
옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2049]

[2050]

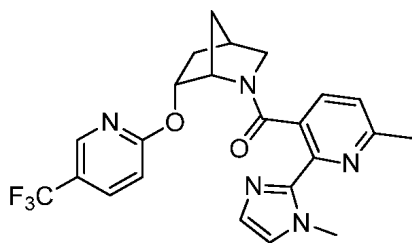
실시예 624: (5-메틸-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2051]

[2052]

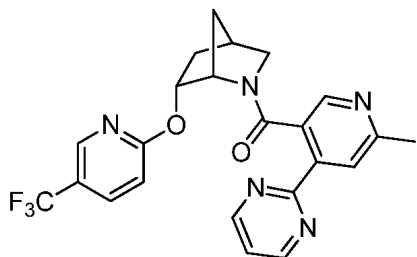
실시예 625: (6-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2053]

[2054]

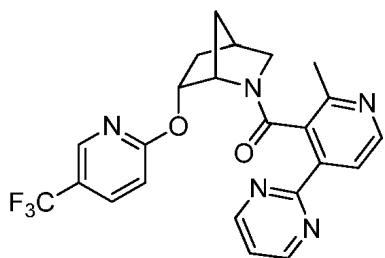
실시예 626: (6-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2055]

[2056]

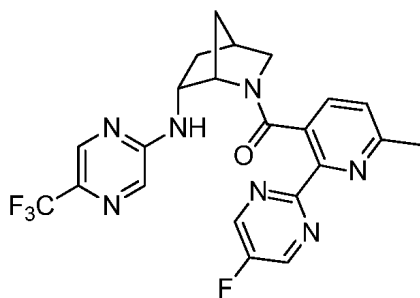
실시예 627: (2-메틸-4-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2057]

[2058]

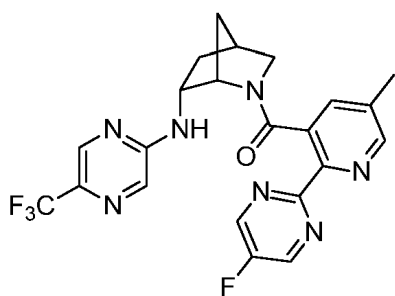
실시예 628: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2059]

[2060]

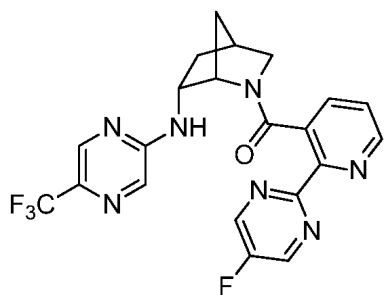
실시예 629: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2061]

[2062]

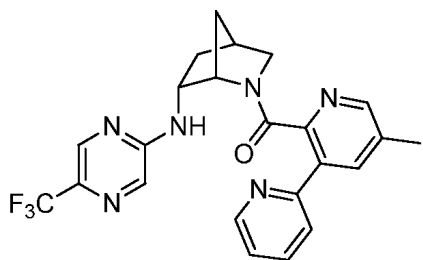
실시예 630: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2063]

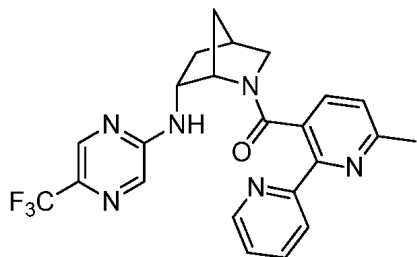
[2064]

실시예 631: (5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



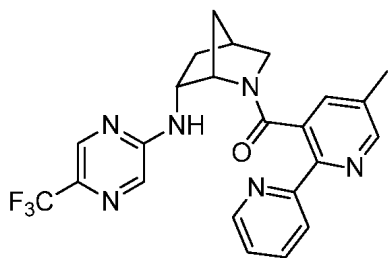
[2065]

[2066] 실시예 632: (6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



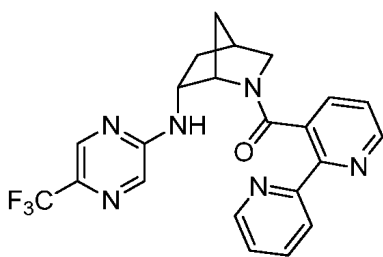
[2067]

[2068] 실시예 633: (5-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



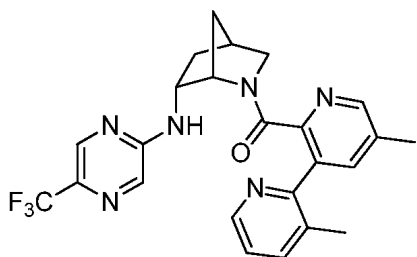
[2069]

[2070] 실시예 634: [2,2'-바이피리딘]-3-일((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2071]

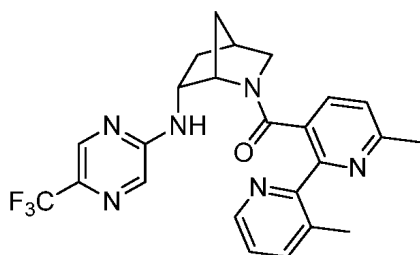
[2072] 실시예 635: (3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2073]

[2074]

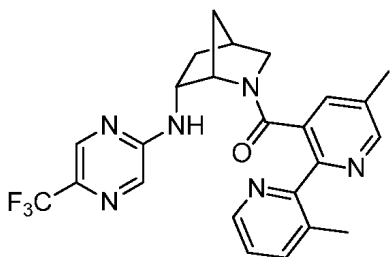
실시예 636: (3',6-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2075]

[2076]

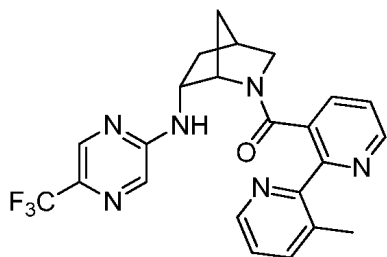
실시예 637: (3',5-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2077]

[2078]

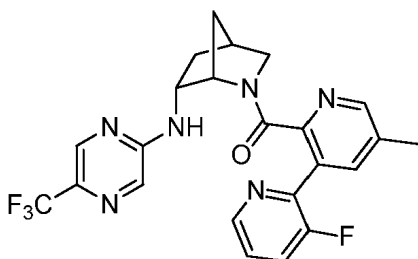
실시예 638: (3'-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2079]

[2080]

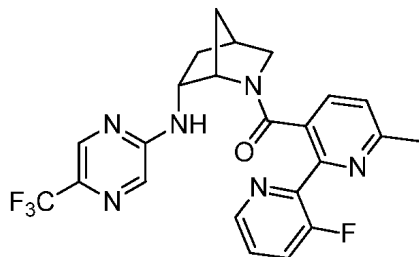
실시예 639: (3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



[2081]

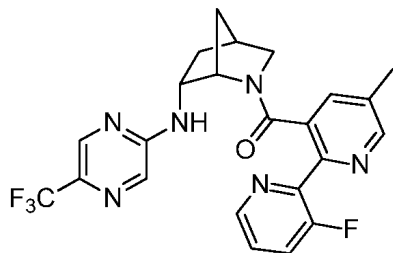
[2082]

실시예 640: (3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



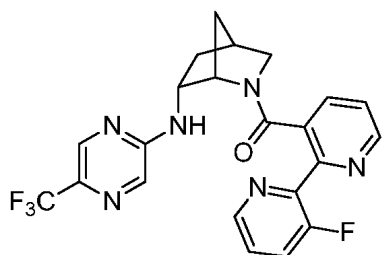
[2083]

[2084] 실시예 641: (3'-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



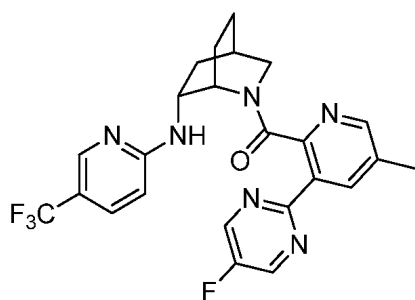
[2085]

[2086] 실시예 642: (3'-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온.



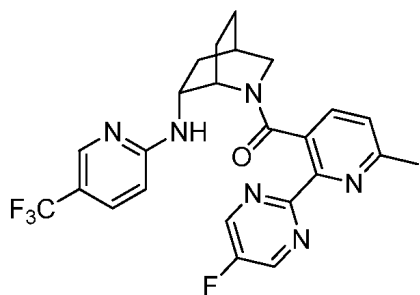
[2087]

[2088] 실시예 643: (3-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2089]

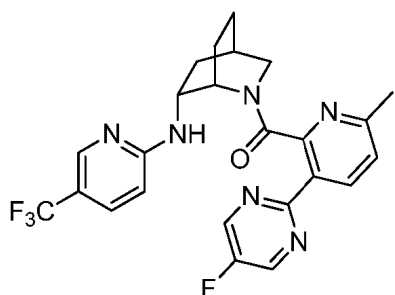
[2090] 실시예 644: (2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2091]

[2092]

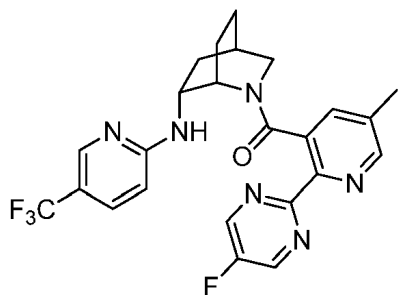
실시예 645: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2093]

[2094]

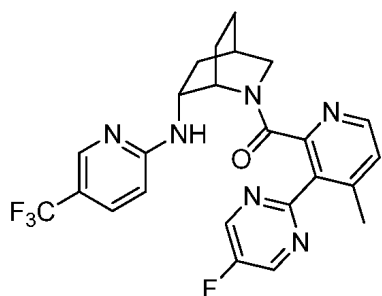
실시예 646: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2095]

[2096]

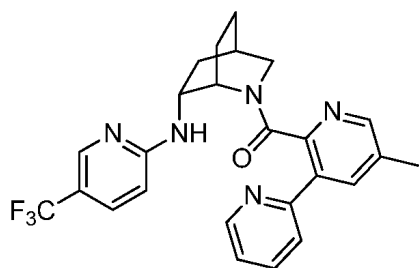
실시예 647: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2097]

[2098]

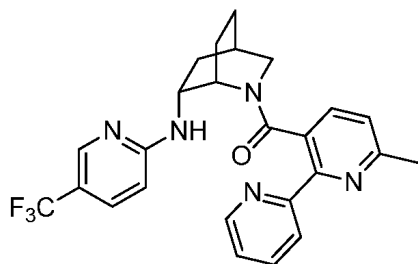
실시예 648: (5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2099]

[2100]

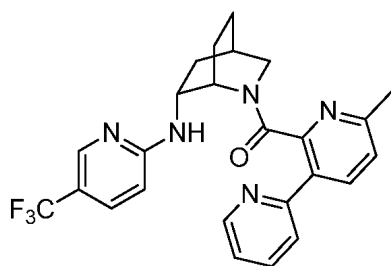
실시예 649: (6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2101]

[2102]

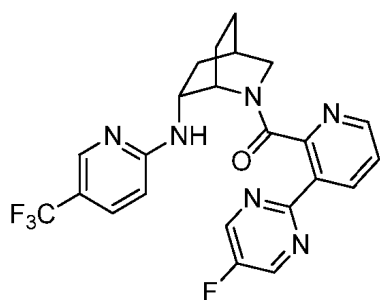
실시예 650: (6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2103]

[2104]

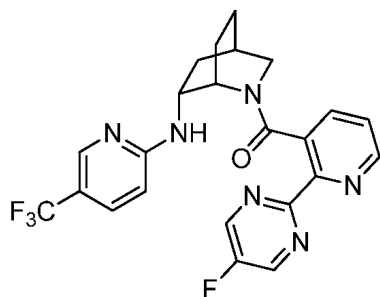
실시예 651: (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2105]

[2106]

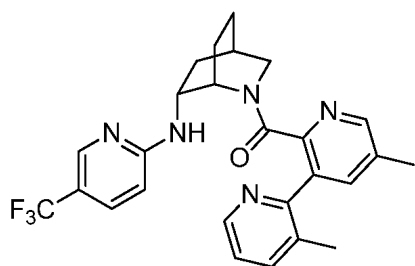
실시예 652: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2107]

[2108]

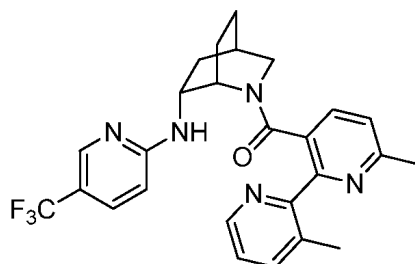
실시예 653: (3,5'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2109]

[2110]

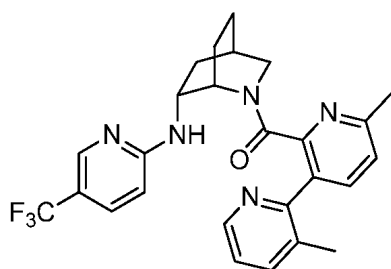
실시예 654: (3',6-다이메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2111]

[2112]

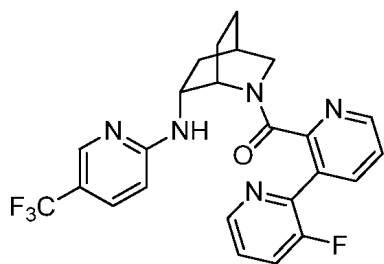
실시예 655: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2113]

[2114]

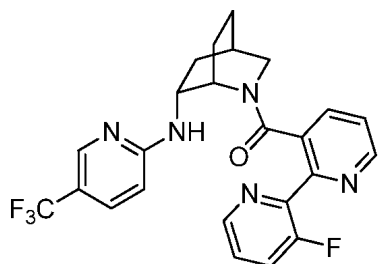
실시예 656: (3-플루오로-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2115]

[2116]

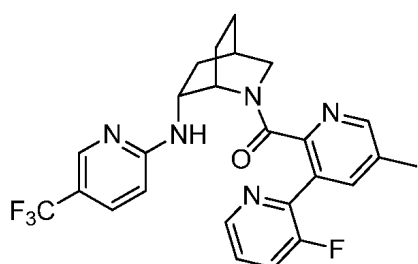
실시예 657: (3'-플루오로-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2117]

[2118]

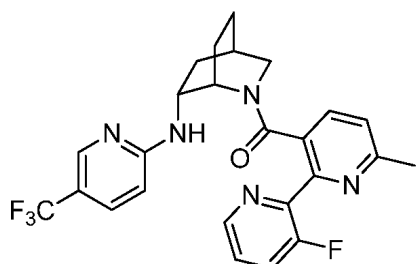
실시예 658: (3-플루오로-5'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2119]

[2120]

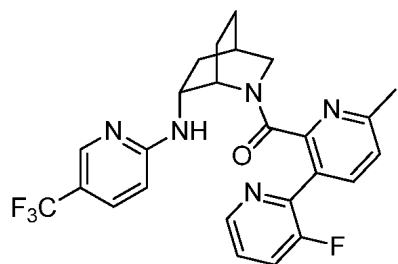
실시예 659: (3'-플루오로-6-메틸-[2,2'-바이피리딘]-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2121]

[2122]

실시예 660: (3-플루오로-6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온.



[2123]

[2124] 분석:

[2125] 래트/인간 오렉신 1 및 인간 오렉신 2 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 시험관 내 친화성은 각각, [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온)(문헌 [Langmead et al., 2004]) 및 [³H]EMPA (n-에틸-2[96-메톡시-피리딘-3-일)-(톨루엔-2-설편)-아미노]-N-피리딘-3-일메틸 아세트아미드)를 사용하여 경쟁적 방사성 리간드 결합에 의해 측정하였다 (문헌 [Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141:340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156:1326-41]).

[2126] 인간 오렉신 1 및 오렉신 2 수용체에 대한 화합물의 시험관 내 기능적 길항을 형광 이미징 플레이트 리더 (fluorometric imaging plate reader ; FLIPR)에 기초한 칼슘 분석을 이용하여 측정하였다.

[2127] 데이터를 pc-샌디 매크로 (Sandy macro)를 사용하여 분석하여, 그래프패드 프리즘 (Graphpad Prism) 5 상에 그래프로 나타낸다. 분석을 위해, 각 농도점을 3회 값으로부터 평균하여, 평균값을 그래프패드 프리즘 상에 플롯한다. IC₅₀을 하나의 부위 경쟁에 대하여 하기 방정식 (그래프패드 프리즘 5.0, 샌디에이고 (SanDiego)) (여기서, X=log (농도)이고, Y=특이적 결합임)을 적용하여 측정한다. 상부 (top)는 총 [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 결합을 나타내고, 저부 (bottom)는 비특이적 [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 결합을 나타낸다. 그래프패드 프리즘은 [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 및 [3H]-EMPA에 대한 미리 결정된 Kd 값 및 IC₅₀으로부터 Ki 값을 계산한다. 그 다음에 각 화합물에 대한 Ki를 3DX로 업로드한다. 각각의 런은 3중으로 된 개별 화합물을 포함한다. 표 1 및 표 2의 데이터는 2 내지 20회의 런의 평균을 나타낸다.

[2128] 래트 및 인간 오렉신 1 수용체 방사성 리간드 결합 연구

[2129] 래트 오렉신 1 수용체 (진뱅크 (Genebank) 수탁번호 NM_001525)를 안정하게 발현하는 인간 배아 신장 293 세포 (HEK293) 또는 인간 오렉신 1 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)를 안정하게 발현하는 중국 난소 세포 (CHO)를 각각, 150 cm² 조직 배양 플레이트 상의 DMEM (하이클론 (Hyclone), cat # SH30022), 10% FBS, 1X Pen/Strep, 1X 피루브산나트륨, 10 mM HEPES, 600 µg/mL G418 및 DMEM/F12 (깁코 (Gibco), Cat #11039), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/mL G418 배지에서 컨플루언시 (confluency)로 성장시키고, PBS (칼슘 및 마그네슘을 함유하는 하이클론 돌베코 인산염 완충 식염수 (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) 1X, Cat # SH30264.01, 이하 간단히 "PBS"로 명명됨) 중의 5 mM EDTA로 세정하여, 50 ml 튜브로 긁어 모았다. 원심분리 (2K xG, 4 °C에서 5분간) 후에, 상청액을 흡인하여, 펠렛을 동결시켜, -80°C로 보관하였다. 세포를 50 mL 당 프로테아제 억제제 각테일 (Roche, Cat. #11836145001) 1정의 존재 하에 PBS에 재현탁시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각 세포 펠렛을 10 mL에 재현탁시켜, 얼음 상에 보관하여, 반응물에 첨가하기 전에 45초간 균질화하였다. 96웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 경쟁 결합 실험을, PBS 중에 10 nM 농도 (4 nM 최종)로 희석된 [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) (모라벡 코퍼레이션 (Moraveck Corporation), 비활성도 = 35.3 Ci/mmol)를 사용하여 행하였다. 화합물을 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000)에 가용화시켜, 7개의 농도 범위 (0.1 nM 내지 10 µM)에 걸쳐 테스트하였다. 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 비특이적 결합을 10 µM 알모렉산트 (almorexant)의 존재 및 부존재 하에 측정하였다. 각 반응물의 총 체적은 200 µL (희석된 화합물 20 µL, PBS 중에 희석된 [³H]-(1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 80 µL 및 세포 현탁액 100 µL)이다. 반응을 실온에서 60분간 진행하고, 세포 수확기 (퍼킨엘머 필터메이트 (PerkinElmer Filtermate))를 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, Cat. #6005174)를 통해 여과에 의해 종료하였다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡인하여, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 60분간 55 °C 오븐에서 건조시켜, 신틸레이션 유체를 첨가하여, 방사능을 탐카운트 (Topcount (팩커드 (Packard)))에서 계수하였다.

[2130] IC₅₀ 값 (즉, 방사성 리간드에 대한 50%의 특이적 결합을 위해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량 반응 곡선에 적합한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재의 그래프패드 프

리즘 소프트웨어 인코포레이티드 (GraphPad Prism Software Inc.))를 사용하여 계산하였다. 겹보기 K_i 값을 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 로써 계산하였으며, 여기서 C는 방사성 리간드의 농도이고, 래트 오렉신 1 수용체의 경우에 $K_d = 4$ nM이고, 인간 오렉신 1 수용체의 경우에 6 nM이다.

[2131] 인간 오렉신 2 수용체 방사성 리간드 결합 연구

[2132] 인간 오렉신 2 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)를 안정하게 발현하는 HEK293을 150 cm² 조직 배양 플레이트 상의 DMEM (하이클론, cat # SH30022), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 1X 피루브산나트륨, 10 mM HEPES, 600 µg/ml G418 배지에서 컨플루언스로 성장시키고, PBS (칼슘 및 마그네슘을 함유하는 하이클론 둘베코 인산염 완충 식염수 1X, Cat # SH30264.01, 이하 간단히 "PBS"로 명명됨) 중의 5 mM EDTA로 세정하여, 50 ml 튜브로 긁어 모았다. 원심분리 (2K xG, 4 °C에서 5분간) 후에, 상청액을 흡인하여, 펠릿을 동결시켜, -80°C로 보관하였다. 세포를 50 mL 당 프로테아제 억제제 각테일 (Roche, Cat. #11836145001) 1정의 존재 하에 PBS에 재현탁시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각 세포 펠릿을 10 mL에 재현탁시켜, 얼음 상에 보관하여, 반응에 첨가하기 직전에 45 초간 균질화하였다. 96웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 결합 결합 실험을, PBS 중에 5 nM 농도 (2 nM 최종 농도)로 희석된 [³H]-EMPA (모라벡 코퍼레이션, 비활성도 = 29.6 Ci/mmol)를 사용하여 행하였다. 화합물을 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000)에 가용화시켜, 7개의 농도 범위 (0.1 nM 내지 10 µM)에 걸쳐 테스트하였다. 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 비특이적 결합을 10 µM 알모렉산트의 존재 및 부존재 하에 측정하였다. 각 반응물의 총 체적은 200 µL (희석된 화합물 20 µL, PBS 중에 희석된 [³H]-EMPA 80 µL 및 세포 현탁액 100 µL)이다. 반응을 실온에서 60분간 진행하고, 세포 수확기 (퍼킨엘머 필터메이트)를 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, Cat. #6005174)를 통해 여과에 의해 종료하였다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡인하여, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 60 분간 55°C 오븐에서 건조시켜, 신틸레이션 유체를 첨가하여, 방사능을 탐카운트 (팩커드)에서 계수하였다.

[2133] IC_{50} 값 (즉, 방사성 리간드에 대한 50%의 특이적 결합을 위해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량 반응 곡선에 적합한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재의 그래프패드 프리즘 소프트웨어 인코포레이티드)를 사용하여 계산하였다. 겹보기 K_i 값을 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 로써 계산하였으며, 여기서 C는 방사성 리간드의 농도이고, $K_d = 2$ nM이다.

[2134] 인간 오렉신 1 수용체 Ca^{2+} 동원 분석

[2135] 인간 오렉신 1 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)로 안정하게 트랜스펙션된 CHO 세포를 DMEM/F12, 10% FBS, 1X pen-strep, 400 µg/ml G418에서 컨플루언스로 성장시켰다. 세포를 384웰 팩커드 뷰플레이트 (viewplate) 상에 10,000개의 세포/웰의 밀도로 접종시켜, 37°C, 5% CO₂에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드 (probenecid)와 함께 HBSS (깁코, cat# 14025-092) 중의 BD 칼슘 분석 키트 (BD, cat # 640178)로 염료 로딩 (dye-load)하여, 37°C, 5% CO₂에서 45분간 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 A, 10 nM) 자극에 앞서 15 내지 30분간 화합물 (DMEM/F-12 중에 희석됨)로 미리 인큐베이션하였다. 리간드에 의해 유도된 Ca^{2+} 방출을 형광 이미징 플레이트 리더 (FLIPR, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 몰레큘러 디바이시스)를 사용하여 측정하였다. 기능적 반응을 피크 형광 강도 - 기저값으로서 측정하였다. 최대 반응의 절반값을 산출한 작용제의 농도는 EC_{50} 값으로 나타낸다. 길항 효능값을 수정된 쉐-프루소프 보정을 이용하여 겹보기 pK_B 값으로 환산하였다. 겹보기 $pK_B = -\log IC_{50}/1+[작용제 농도/EC_{50}]$.

[2136] 인간 오렉신 2 수용체 Ca^{2+} 동원 분석

[2137] 인간 오렉신 2 수용체를 내인성 발현하는 PFSK-1 세포를 RPMI1640 (하이클론, cat# 30027.02), 10% FBS, 1X pen-strep에서 컨플루언스로 성장시켰다. 세포를 384웰 팩커드 뷰플레이트 상에 5,000개의 세포/웰의 밀도로 접종시켜, 37°C, 5% CO₂에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드와 함께 HBSS (깁코, cat# 14025-092) 중의 BD 칼슘 분석 키트 (BD, cat # 640178)로 염료 로딩하여, 37°C, 5% CO₂에서 45분간 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 B, 100 nM) 자극에 앞서 15 내지 30분간 화합물 (DMEM/F-12 중에 희석됨)로 미리 인큐베이션하였다. 리간드에 의해 유도된 Ca^{2+} 방출을 형광 이미징 플레이트 리더 (FLIPR, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 몰레큘러 디바이시스)를 사용하여 측정하였다. 기능적 반응을 피크 형광 강도 -

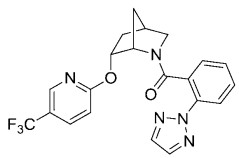
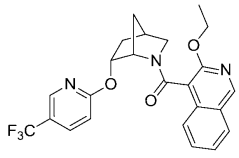
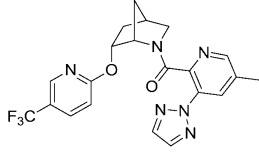
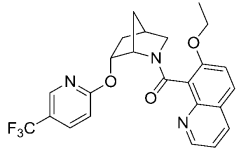
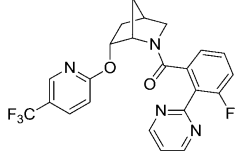
기저값으로서 측정하였다. 최대 반응의 절반값을 산출한 작용제의 농도는 EC_{50} 값으로 나타낸다. 길항 효능값을 수정된 쉐-프루소프 보정을 이용하여 겉보기 pK_B 값으로 환산하였다. 겉보기 $pK_B = -\log IC_{50}/1+[\text{작용제 농도}/EC_{50}]$.

[2138] 본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표에 기재되어 있다. 본 발명의 특정 화합물의 오렉신 수용체 활성도 하기 표 1에 기재되어 있다.

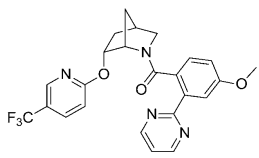
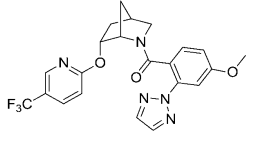
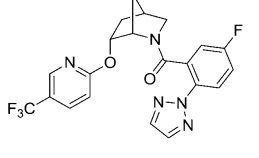
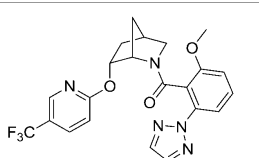
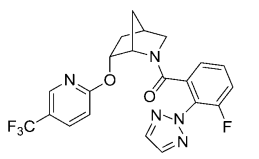
[2139] [표 1]

실시예 번호	화합물	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	화합물명
1		74	120	4700	(R/S)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
2		200	342	10000	(R/S)-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
3		63	123	8900	(R/S)-3-에톡시아이소퀴놀린-4-일-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
4		837		>10000	(R/S)-5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

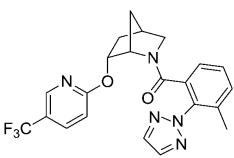
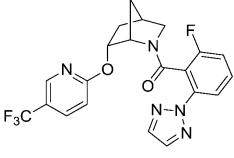
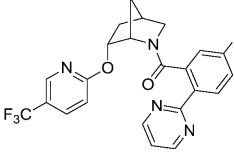
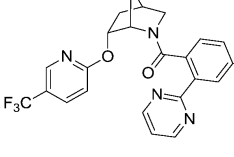
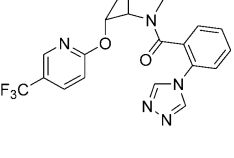
[2140]

7		21	12	800	(R/S)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
8		16	15	1450	(R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
9		56	101	2554	(R/S)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
10		18	27	526	(R/S)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
11		11	8	1475	(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

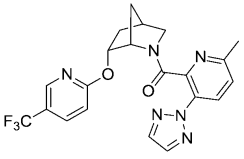
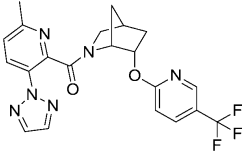
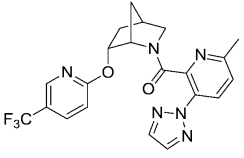
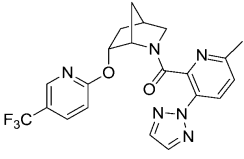
[2141]

12		44	59	>10000	(R/S)-4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
13		52	109	>10000	(R/S)-4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
14		16	21	855	(R/S)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
15		17	40	229	(R/S)-2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
16		8	7	1000	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

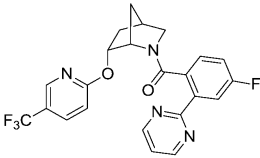
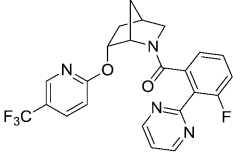
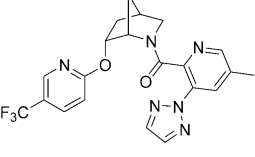
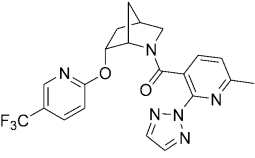
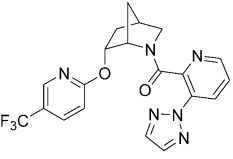
[2142]

17		8	3	234	(R/S)-(3-메틸-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
18		25	23	1800	(R/S)-(2-플루오로-6-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
19		18	9	945	(R/S)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
20		15	15	2700	(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

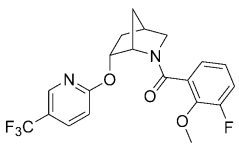
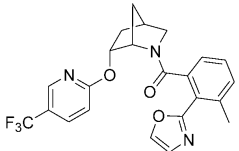
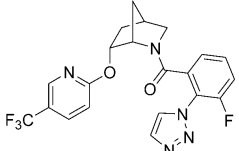
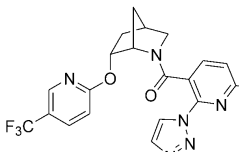
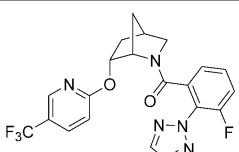
[2143]

22		25	23	1000	(R/S)-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
23		>10000		>10000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,4S,6S)-6-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
24		20	16	692	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
25		17	15	466	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

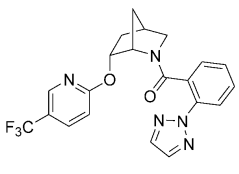
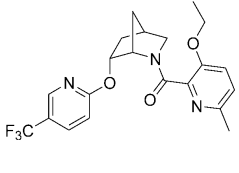
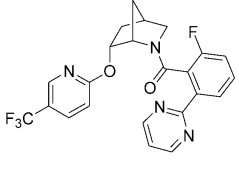
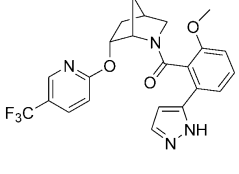
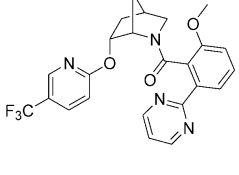
[2144]

26		12	15	2100	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
27		4	4	767	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
28		32	21	1600	(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
29		55	47	>10000	(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

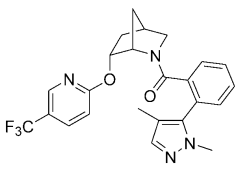
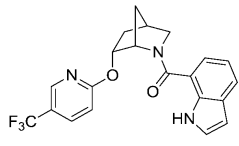
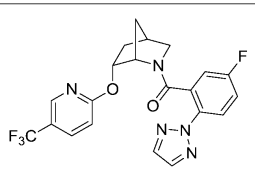
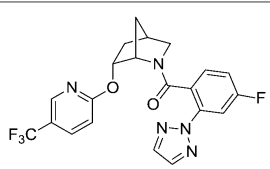
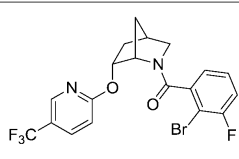
[2145]

31		707		>10000	(3-플루오로-2-메톡시페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
32		3	4	143	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
33		74	86	3500	(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
34		117	462	1100	(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
35		8	3	542	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

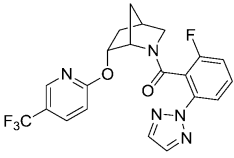
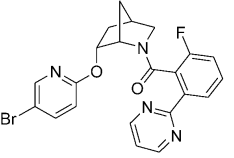
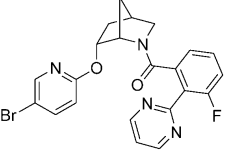
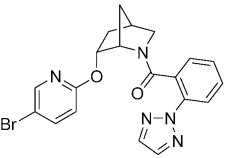
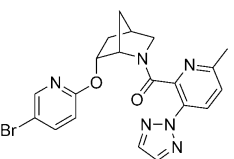
[2146]

36		5	11	322	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
37		170	265	1800	(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
38		8	8	690	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
39		132	17	108	(2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
40		16	9	340	(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

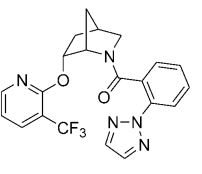
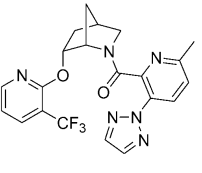
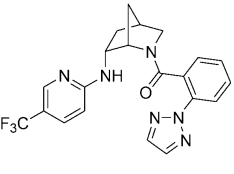
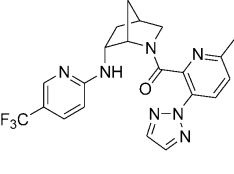
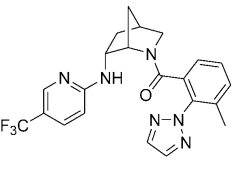
[2147]

41		4399		>10000	(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
42		184	175	5800	(1H-인놀-7-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
43		16	8	557	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
44		22	42	2198	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
45		60	55	1500	(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

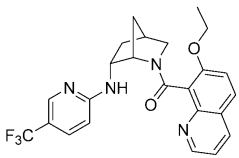
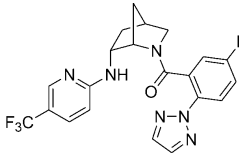
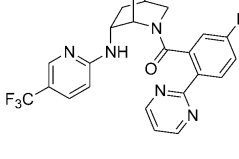
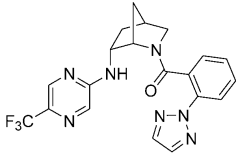
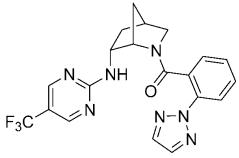
[2148]

46		10	12	650	(2-(플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
47		7	11	503	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
48		3	6	972	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

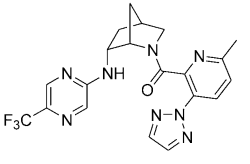
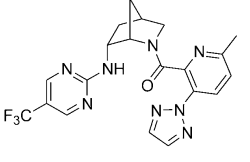
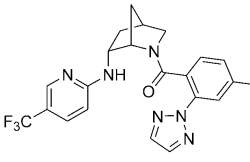
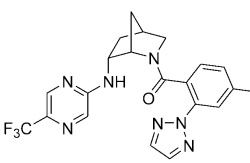
[2149]

51		294		676	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
52		550		4000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
53		3	3	165	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
54		5	6	132	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
55		3	3	46	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

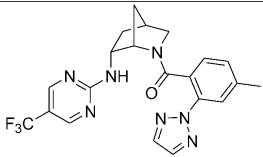
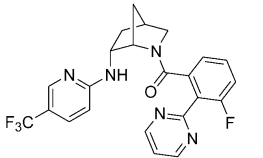
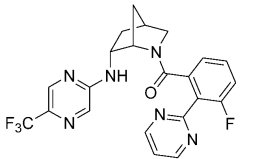
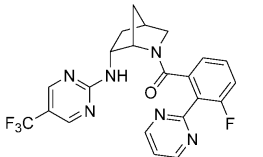
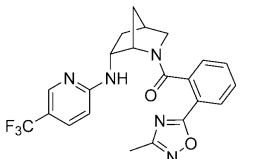
[2150]

56		8	10	192	(7-에폭시퀴놀린-8-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
57		6	5	252	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
58		4	2	181	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
59		6	9	213	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
60					(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

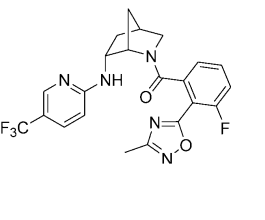
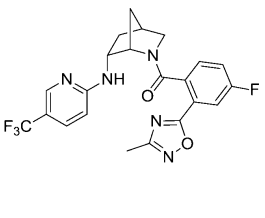
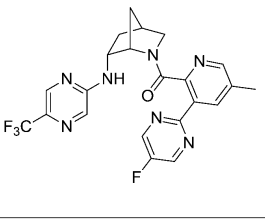
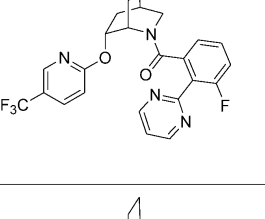
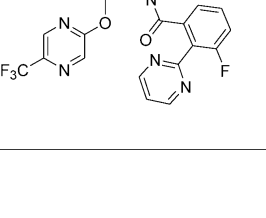
[2151]

61				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
62				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
63				(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
64				(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

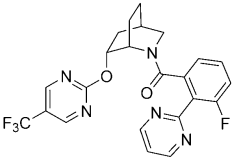
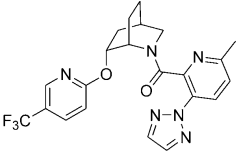
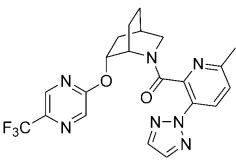
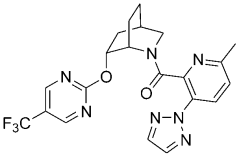
[2152]

65				(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
66				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
67				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
68				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
69				(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

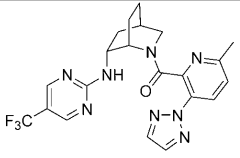
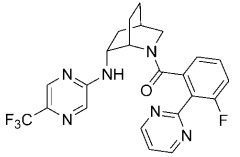
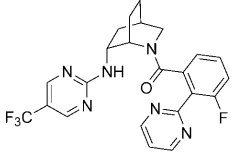
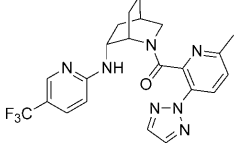
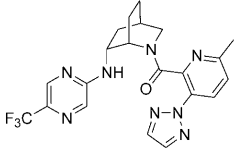
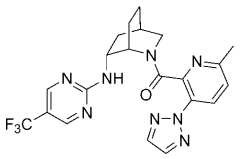
[2153]

70				(3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
71				(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
72				(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
73				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
74				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올

[2154]

75				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
76				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
77				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
78				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

[2155]

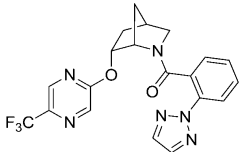
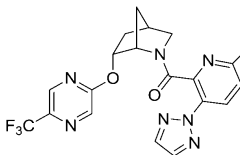
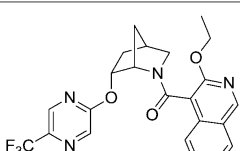
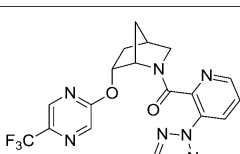
79				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
80				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
81				(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
82				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
83				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올
84				(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올

[2156]

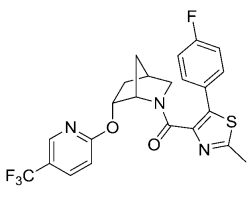
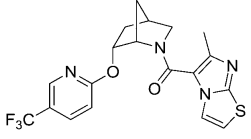
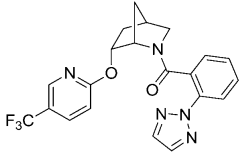
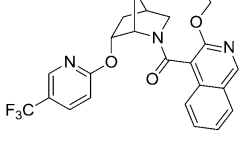
[2157]

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표에 기재되어 있다. 본 발명의 특정 화합물의 오렉신 수용체 활성도 하기 표 2에 기재되어 있다.

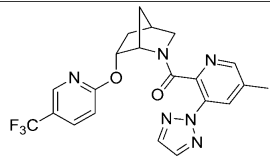
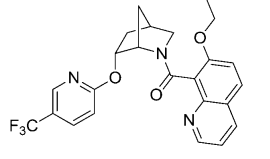
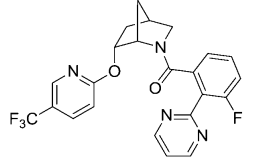
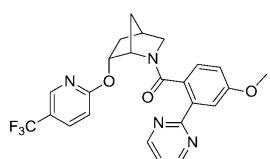
[2158] [丑 2]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
1		74	120	4700	(R/S)-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐(6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
2		200	342	10000	(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
3		63	123	8900	(R/S)-3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
4		837		>10000	(R/S)-5-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

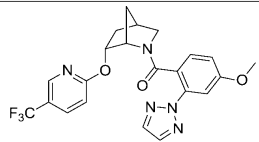
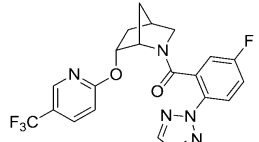
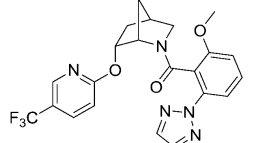
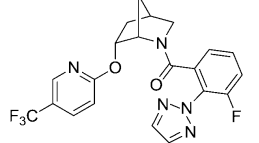
[2159]

5		25	18	779	(R/S)-(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
6		>10000		>10000	(R/S)-(6-메틸비다조[2,1-b]티아졸-5-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
8		16	15	1450	(R/S)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

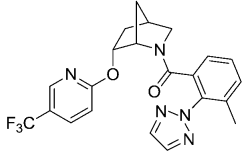
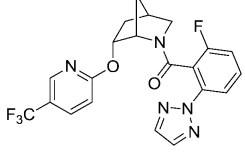
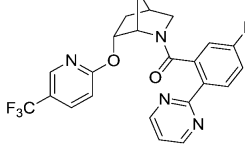
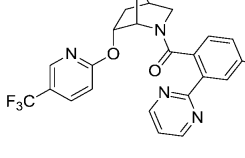
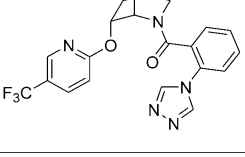
[2160]

9		56	102	2575	(R/S)-(5-메틸-3-(2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
10		18	27	526	(R/S)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
11		11	9	1475	(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

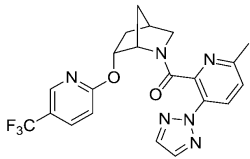
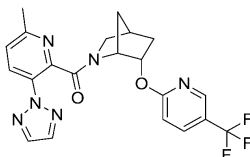
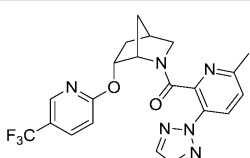
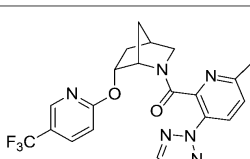
[2161]

13		52	109	>10000	(R/S)-4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
14		17	23	882	(R/S)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
15		17	40	229	(R/S)-2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
16		8	7	1000	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

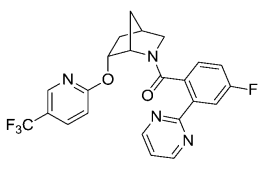
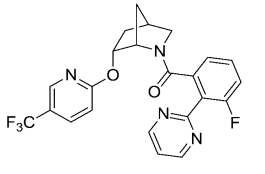
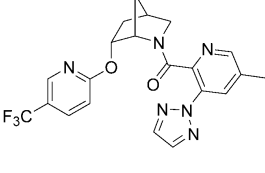
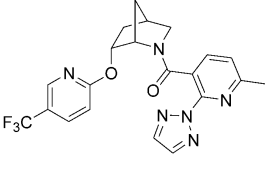
[2162]

17		8	3	234	(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
18		25	23	1800	(R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
19		18	9	945	(R/S)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
20		15	15	2700	(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-

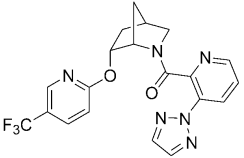
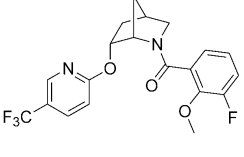
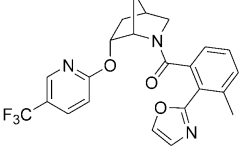
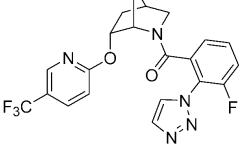
[2163]

					아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
22		25	23	1000	(R/S)-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
23		>10000		>10000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
24		20	16	692	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
25		14	15	483	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

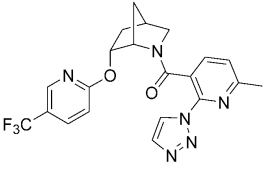
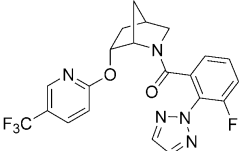
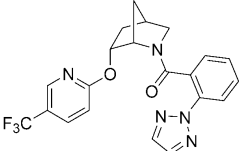
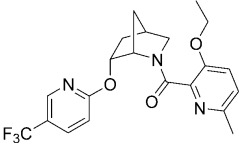
[2164]

26		12	15	2100	(4-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
27		6	5	725	(3-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
28		32	21	1600	(5-메틸-3-(2H-1,2,3- 트리아졸-2-일)피리딘- 2-일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
29		55	47	>10000	(6-메틸-2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2-일)피리딘- 3-일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온

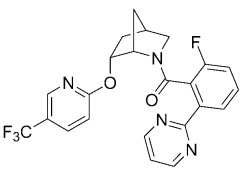
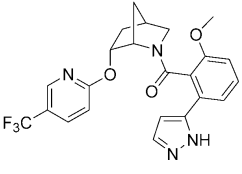
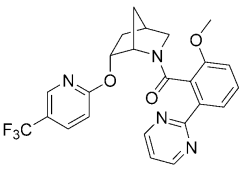
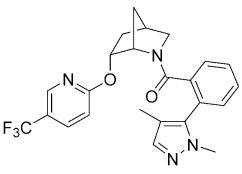
[2165]

30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
31		707		>10000	(3-플루오로-2-메톡시페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
32		3	6	149	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
33		74	86	3500	(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

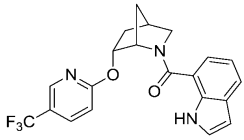
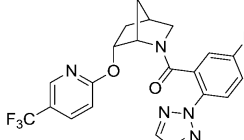
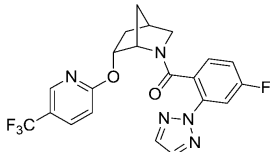
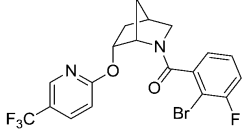
[2166]

34		162	368	1050	(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
35		8	3	546	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
36		5	13	343	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
37		170	265	1800	(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

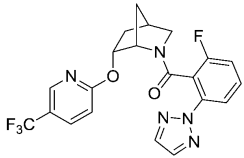
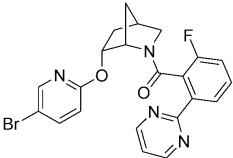
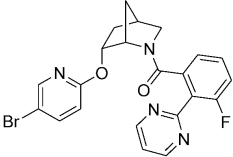
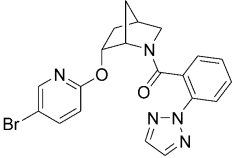
[2167]

38		8	8	633	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
39		72	17	104	(2-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
40		15	9	333	(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
41		4400		>10000	(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

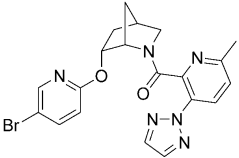
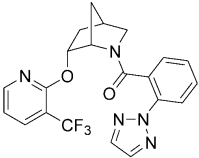
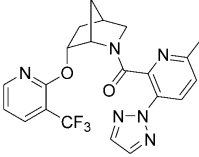
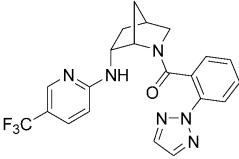
[2168]

42		184	175	5800	(1H-인돌-7-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
43		24	16	550	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
44		21	39	2333	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
45		60	55	1500	(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

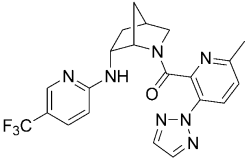
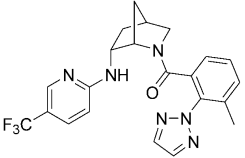
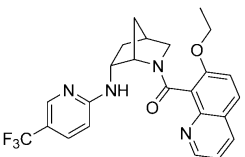
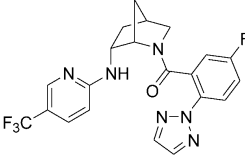
[2169]

46		10	12	650	(2-(플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
47		6	9	524	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
48		4	5	903	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

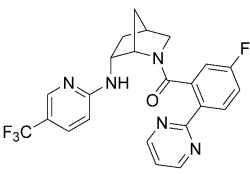
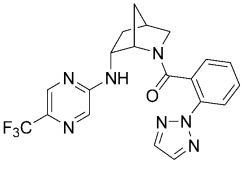
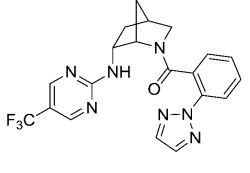
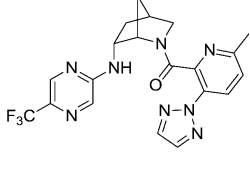
[2170]

50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
52		550		4000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
53		3	4	169	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

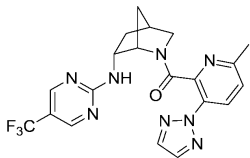
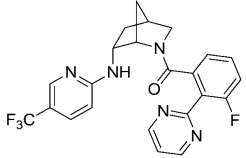
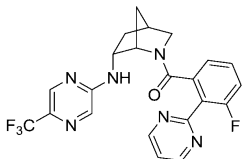
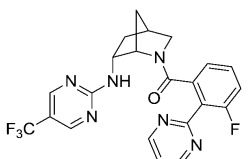
[2171]

54		6	5	126	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
55		3	3	46	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
56		8	10	192	(7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
57		5	5	225	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

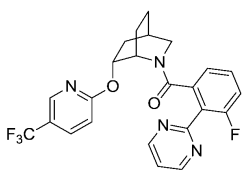
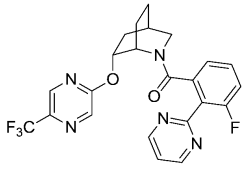
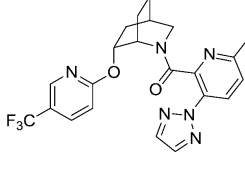
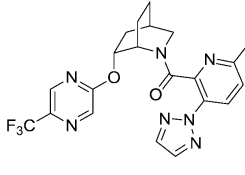
[2172]

58		5	3	193	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
61		15	19	248	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

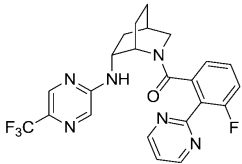
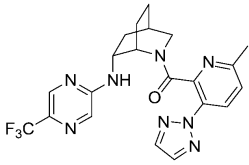
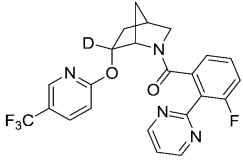
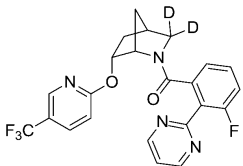
[2173]

62		28	19	569	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
66		2	5	181	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
67		7	7	264	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
68		7	8	612	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

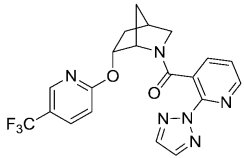
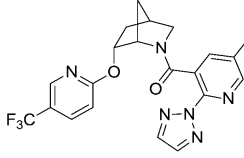
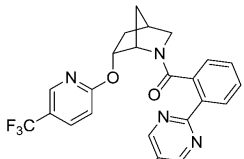
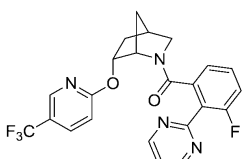
[2174]

73		8	11	575	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
74		16	16	1800	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
76		4	3	211	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
77		9	13	1700	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

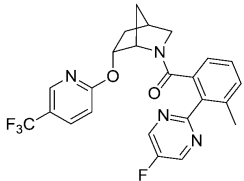
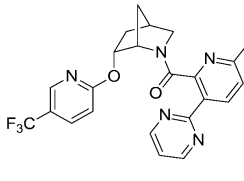
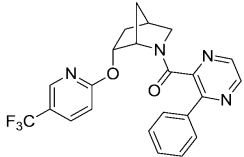
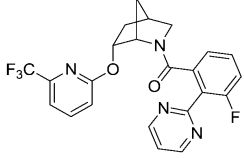
[2175]

80		9	7	456	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
83		8	5	289	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
85		6	6	910	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-(6- ² H)-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
86		7	9	946	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]- (3- ² H, ² H)-헵탄-2-일)메탄온

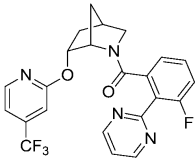
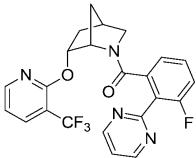
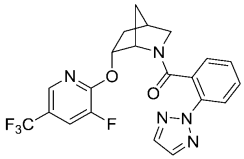
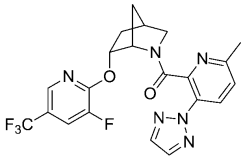
[2176]

87		156	211	>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
88		45	36	>10000	(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
89		18	8	1100	(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
90		15	19	2150	(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

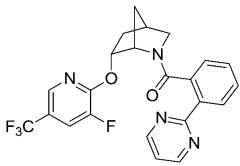
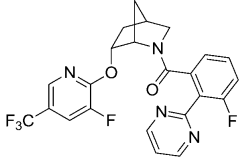
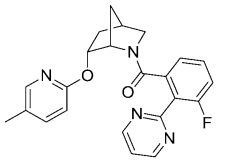
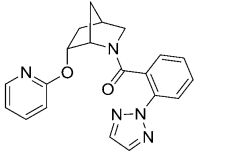
[2177]

91		8	6	331	(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
92		13	19	362	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
93		125	76	3100	(3-페닐피라진-2-일)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
94		35	30	848	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

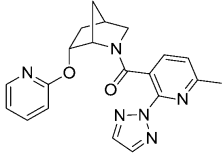
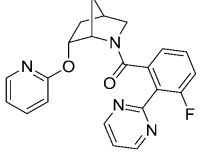
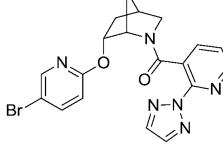
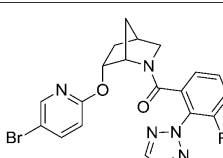
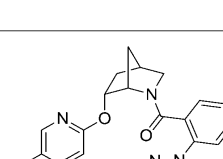
[2178]

95		29	37	137	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
96		320		1700	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
97		21	15	1100	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

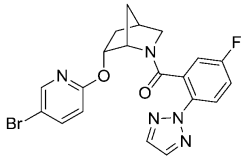
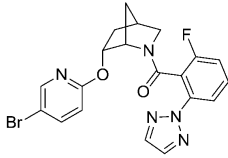
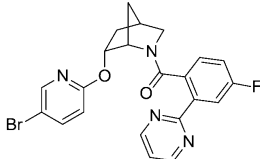
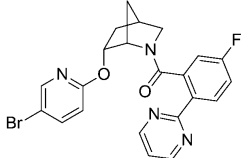
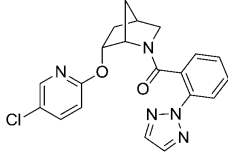
[2179]

99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
100		13	12	1600	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
101		26	11	710	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
102		404		1600	(2-(2-((1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

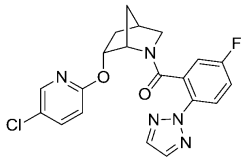
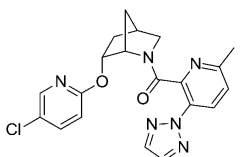
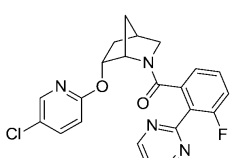
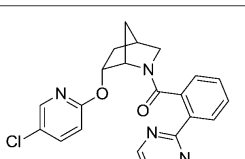
[2180]

103		>10000		>10000	(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
104		497		5000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(피리딘-2-일옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
105		119	337	>10000	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
107		16	26	1960	((1S,4R,6R)-6-(5-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

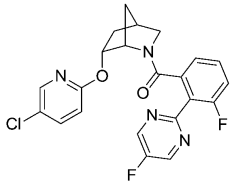
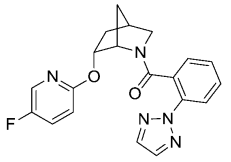
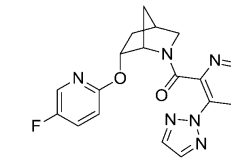
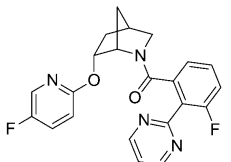
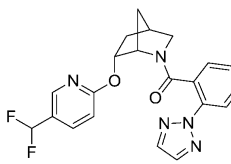
[2181]

108		8	31	776	((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
109		6	5	442	((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
110		6	11	1200	((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(페리미딘-2-일)페닐)메탄온
111		5	5	458	((1S,4R,6R)-6-((5-브로모페리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(페리미딘-2-일)페닐)메탄온
112		8	10	459	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-2-

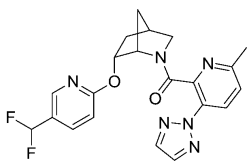
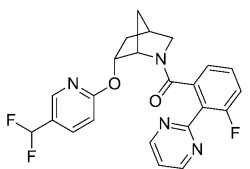
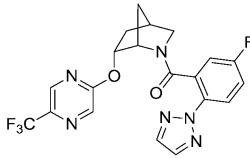
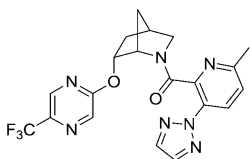
[2182]

					아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
113		17	14	984	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
114		11	23	668	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
115		7	8	852	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
116		11	12	939	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온

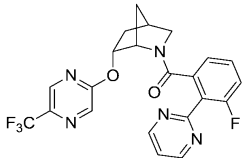
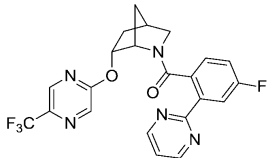
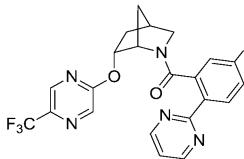
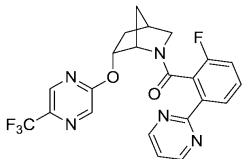
[2183]

117		16	28	1600	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
118		133	105	1600	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
120		60	111	4100	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
121		10	11	50	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리

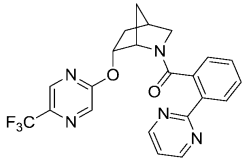
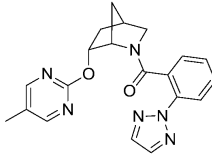
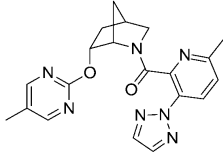
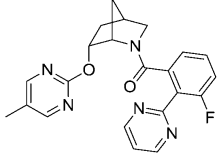
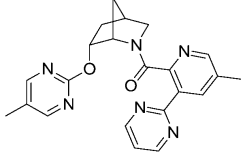
[2184]

					딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5- (다이플루오로메틸)피리 딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)(6-메틸-3- (2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)피리딘-2-일)메탄온
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5- (다이플루오로메틸)피리 딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)(3-플루오로- 2-(피리비딘-2- 일)페닐)메탄온
124		200	109	4500	(5-플루오로-2-(2H- 1,2,3-트리아졸-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
125		220	88	5500	(6-메틸-3-(2H-1,2,3- 트리아졸-2-일)피리딘- 2-일)((1S,4R,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온

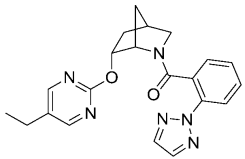
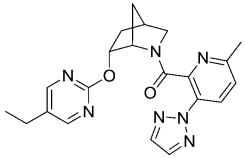
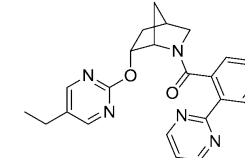
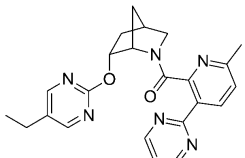
[2185]

126		27	22	4200	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
127		116	143	>10000	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
128		69	62	3800	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
129		53	47	4400	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

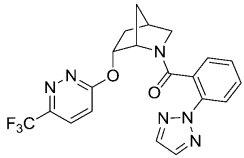
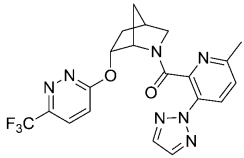
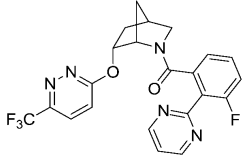
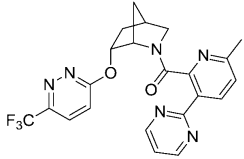
[2186]

130		29	27	3500	(2-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
131		140	132	2200	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
132		425		6800	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
133		60	102	4200	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
134		668		>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)-2-

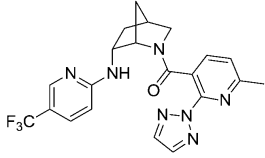
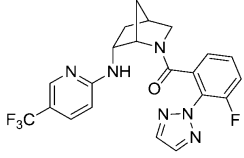
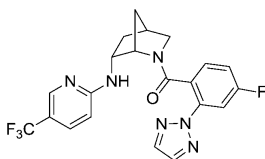
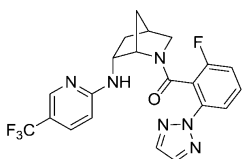
[2187]

					아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
136		380		4700	((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-에틸피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

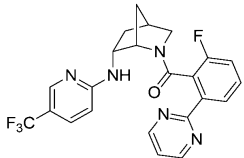
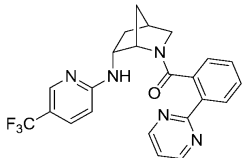
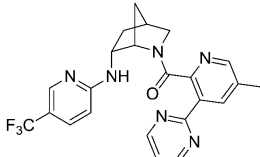
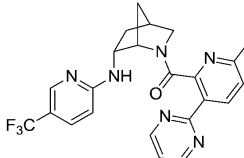
[2188]

139		208	150	3700	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
140		330		7700	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
141		208	348	>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
142		376		7900	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

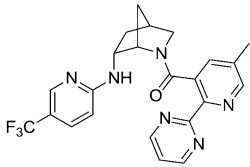
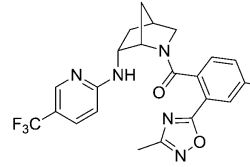
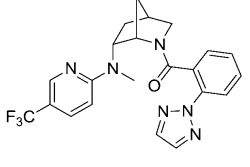
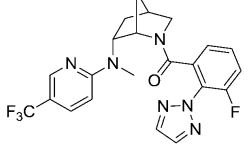
[2189]

143		24	34	7300	(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
144		3	3	133	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
145		17	7	934	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
146		6	3	150	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

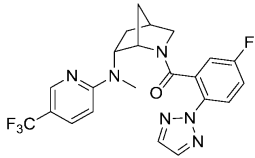
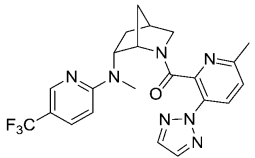
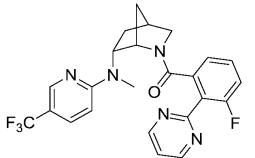
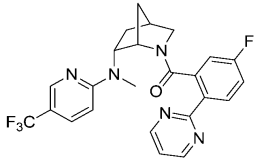
[2190]

147		5	6	190	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
148		3	5	189	(2-(4-피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
149		14	7	4600	(5-메틸-3-(4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
150		13	9	88	(6-메틸-3-(4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올

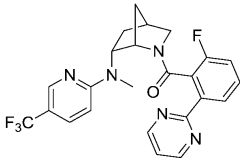
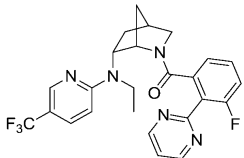
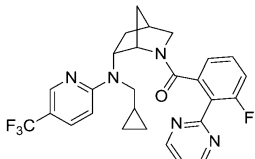
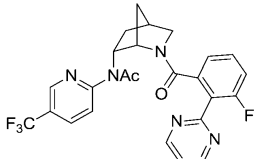
[2191]

151		21	47	5100	(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
152		30	16	1600	(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아아졸-5-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
153		3	3	342	(2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
154		4	6	329	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

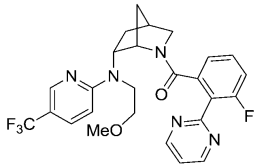
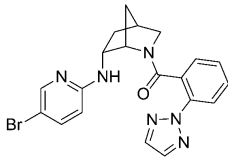
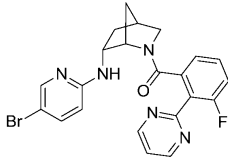
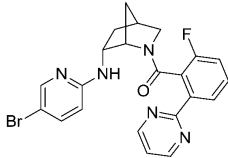
[2192]

155		5	3	303	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올
157		6	3	351	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
158		5	2	340	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올

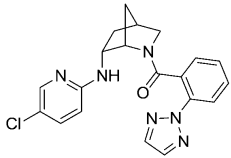
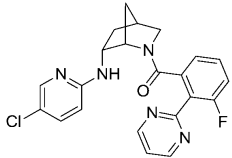
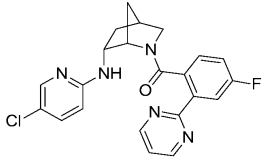
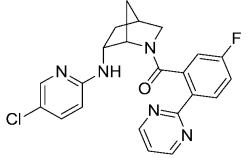
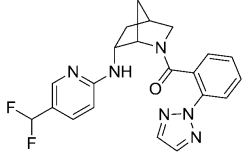
[2193]

159		6	4	209	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
160		9	6	208	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
161		14	5	384	((1S,4S,6R)-6-(사이클로프로필메틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
162		>10000		>10000	N-((1S,4R,6R)-2-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아미드

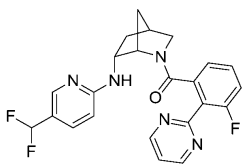
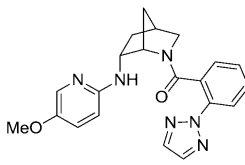
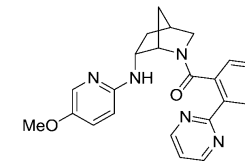
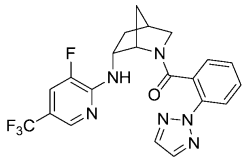
[2194]

163		19	12	962	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((2-메톡시에틸)(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
166		2	4	236	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
167		2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
168		2	4	351	((1S,4S,6R)-6-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

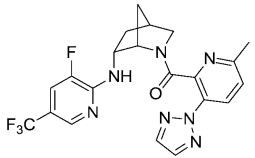
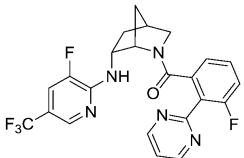
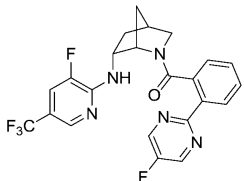
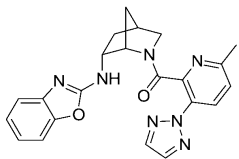
[2195]

169		3	4	285	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
170		4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
171		27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(다이플루오로메틸)피리

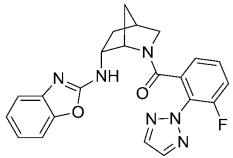
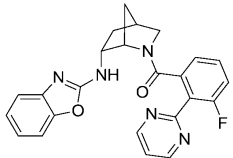
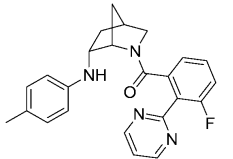
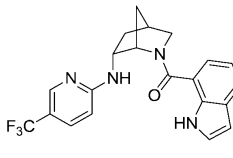
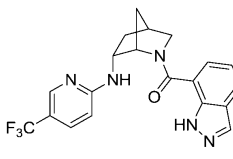
[2196]

					딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-(5- (다이플루오로메틸)피리 딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)(3-플루오로- 2-(피리미딘-2- 일)페닐)메탄온
175		170	191	844	(2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (5-메톡시피리딘-2- 일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
176		56	52	1300	(3-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (5-메톡시피리딘-2- 일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
177		3	3	200	(2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온

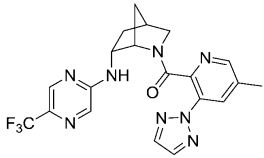
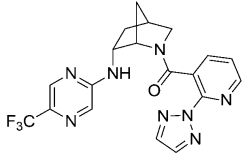
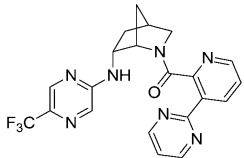
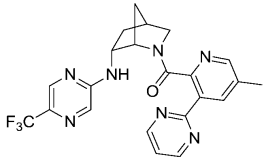
[2197]

178		6	8	112	((1S,4S,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올
179		5	5	217	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
180		6	5	380	((1S,4S,6R)-6-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄올
181		5	8	163	((1S,4S,6R)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올

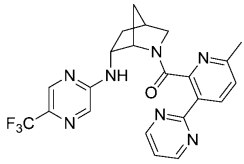
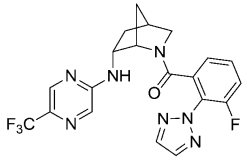
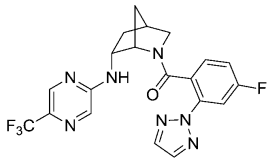
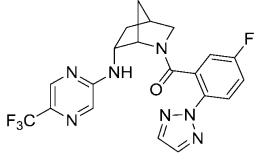
[2198]

182		3	4	218	((1S,4S,6R)-6-((벤조[d]옥사졸-2- 일아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)(3-플루오로- 2-(2H-1,2,3-트리아졸- 2-일)페닐)메탄온
183		5	7	206	((1S,4S,6R)-6-((벤조[d]옥사졸-2- 일아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)(3-플루오로- 2-(피리미딘-2- 일)페닐)메탄온
184		13	15	337	(3-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (p-톨릴아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
185		27	33	146	(1H-인돌-7- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
186		123	151	2700	(1H-인다졸-7- 일)((1S,4S,6R)-6-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온

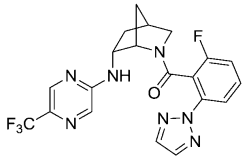
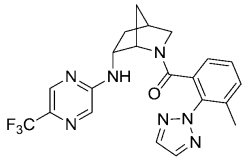
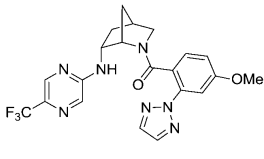
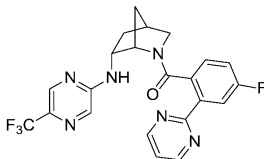
[2199]

187		28	30	1600	(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
188		191	210	>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
189		14	11	678	(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
190		12	12	>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

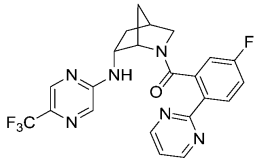
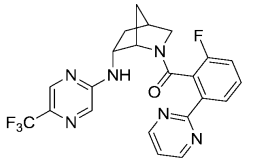
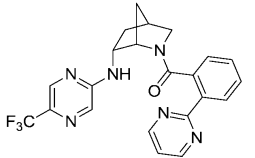
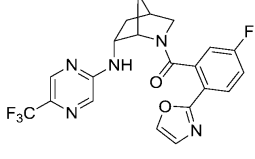
[2200]

191		15	13	163	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
192		8	7	249	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
193		40	65	2000	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
194		8	8	241	((5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

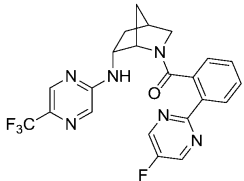
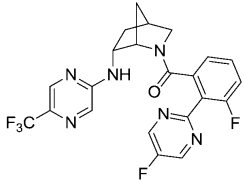
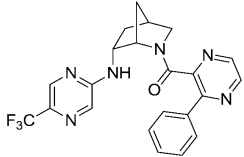
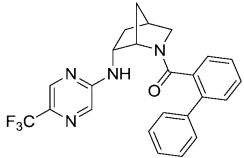
[2201]

195		9	8	199	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
196		6	4	60	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
197		93	39	9700	(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
198		11	9	1375	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

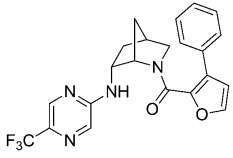
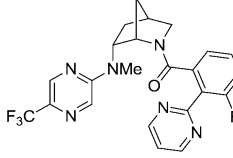
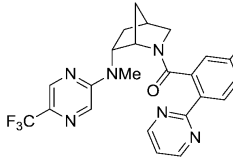
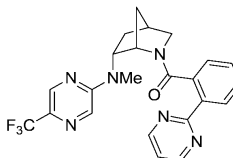
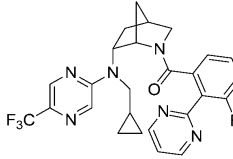
[2202]

199		6	8	221	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
200		7	6	240	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
201		6	6	213	(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
202		13	13	302	(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

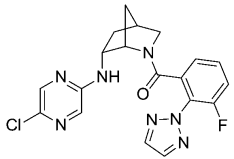
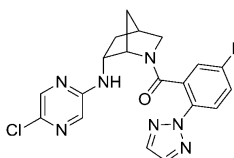
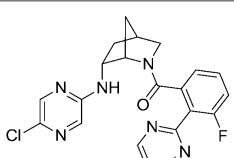
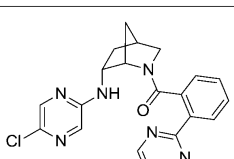
[2203]

203		9	9	545	(2-(5-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
204		9	9	960	(3-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
205		51	35	846	(3-페닐피라진-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
206		8	10	103	[1,1'-바이페닐]-2-일((1S,4S,6R)-6-((5-(4-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

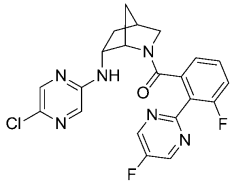
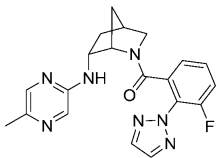
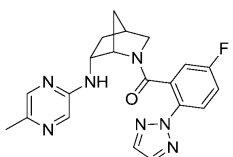
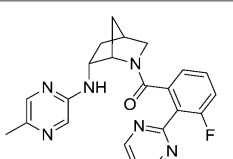
[2204]

207		143	127	611	(3-페닐푸란-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
208		7	6	846	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
209		9	5	753	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
211		31	16	1300	((1S,4S,6R)-6-((사이클로프로필메틸)(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-

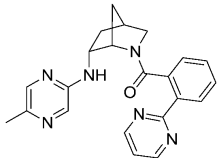
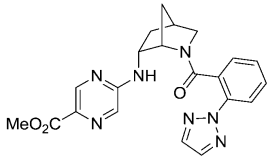
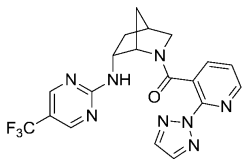
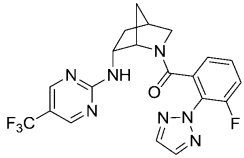
[2205]

					아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
212		14	9	607	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
214		13	14	708	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

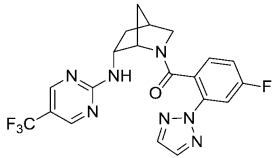
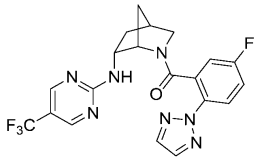
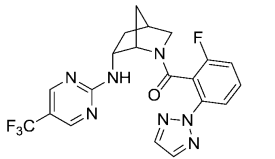
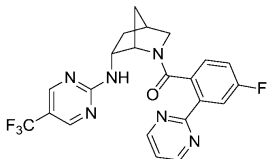
[2206]

216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
217		12	29	390	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
218		31	49	490	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
219		20	27	480	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

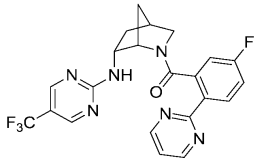
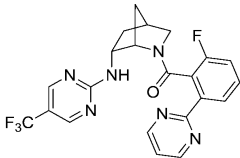
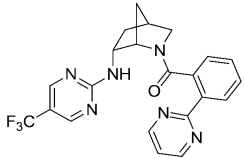
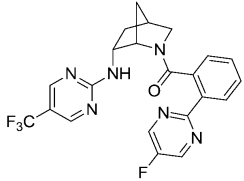
[2207]

220		11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
221		2100		3000	메틸 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-6-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트
222		261		>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
223		11	6	619	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

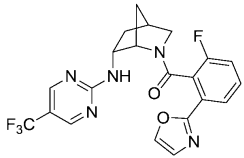
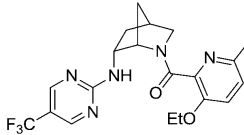
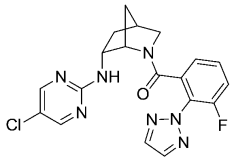
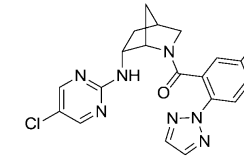
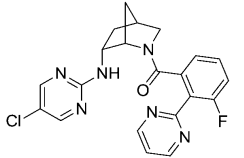
[2208]

224		37	33	1900	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
225		20	16	800	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
226		17	19	874	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
227		12	13	3100	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

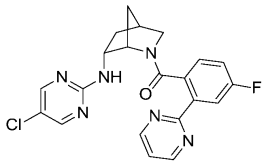
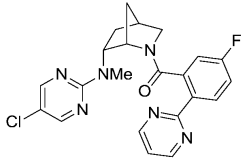
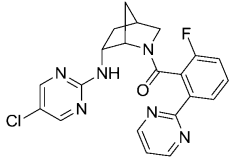
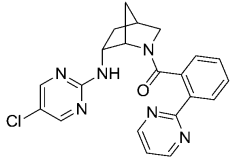
[2209]

228		11	9	544	(5-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
229		9	11	724	(2-플루오로-6- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
230		4	4	470	(2-(피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4S,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온
231		9	12	1300	(2-(5-플루오로피리미딘- 2-일)페닐)((1S,4S,6R)- 6-(5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-2-일)메탄온

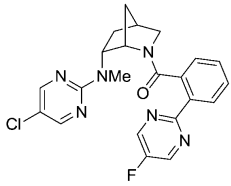
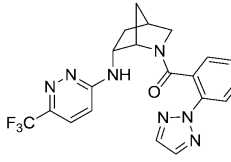
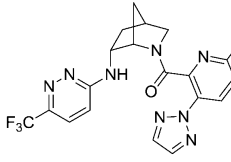
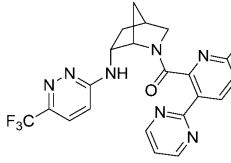
[2210]

232		24	25	1352	(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
233		280		1100	(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
234		17	12	827	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-

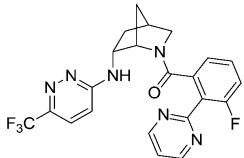
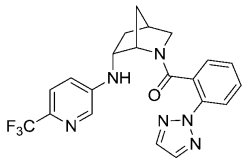
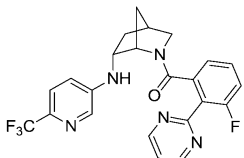
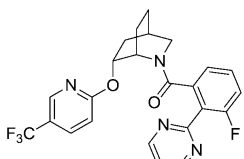
[2211]

					2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
237		32	13	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
238		20	8	991	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)(메틸)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
239		23	41	726	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
240		17	12	831	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

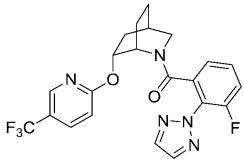
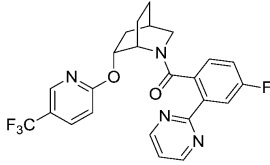
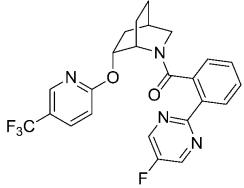
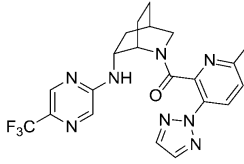
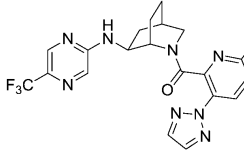
[2212]

241		21	12	971	((1S,4S,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)(메틸)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
242		89	113	2100	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
243		112	131	1800	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
244		114	143	1700	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

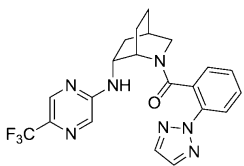
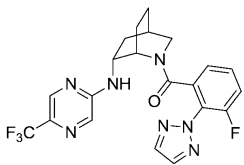
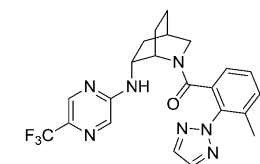
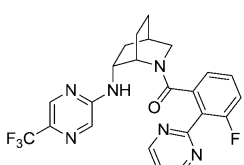
[2213]

245		65	53	4300	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
246		194	155	843	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
247		26	31	939	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4S,6R)-6-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
248		11	14	467	(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

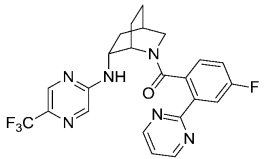
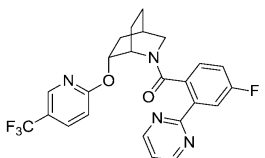
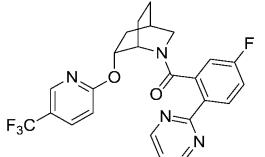
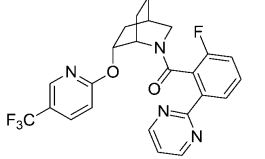
[2214]

249		8	15	758	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
250		22	24	1800	(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
251		18	11	760	(R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)(6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
252		13	14	312	(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
253		>10000		>10000	(R/S)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피

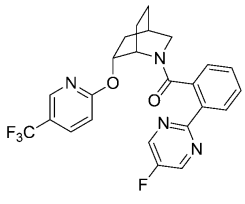
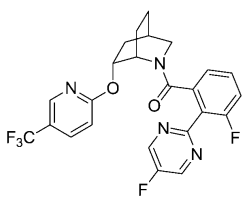
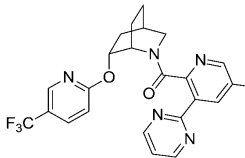
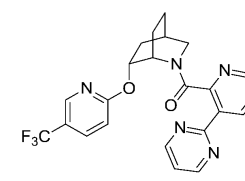
[2215]

					라진-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
254		12	10	307	(R/S)-(2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)페닐)(6-((5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
255		12	11	1000	(R/S)-(3-플루오로-2- (2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)페닐)(6-((5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
256		20	10	348	(R/S)-(3-메틸-2-(2H- 1,2,3-트리아졸-2- 일)페닐)(6-((5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
257		21	24	741	(R/S)-(3-플루오로-2- (피리미딘-2-일)페닐)(6- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-2-

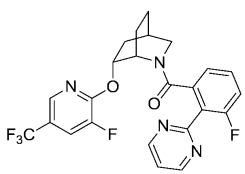
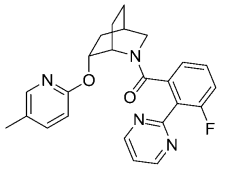
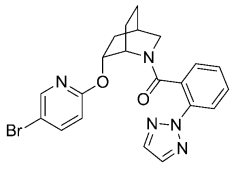
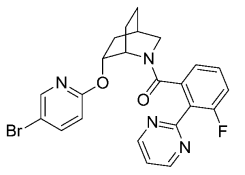
[2216]

					아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
258		26	17	2600	(R/S)-(4-플루오로-2- (피리미딘-2-일)페닐)(6- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
259		16	19	865	(4-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
260		11	10	294	(5-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
261		21	9	400	(2-플루오로-6- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2-

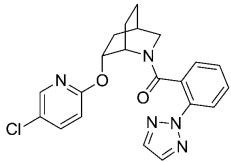
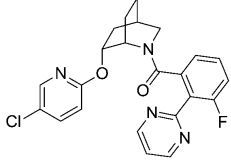
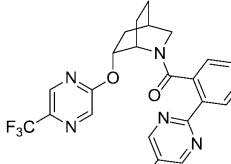
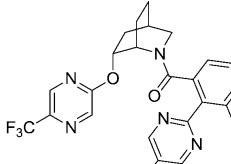
[2217]

					아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
262		10	10	550	(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
263		11	9	1100	(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
264		10	16	>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
265		14	19	306	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

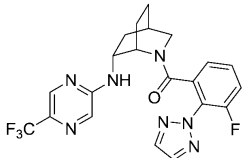
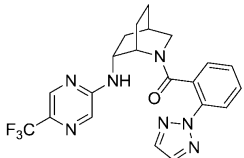
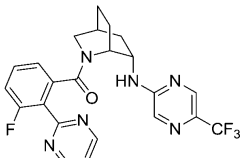
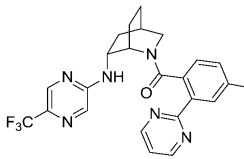
[2218]

266		11	11	654	(3-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
267		26	19	1100	(3-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5-메틸피리딘-2- 일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
268		5	4	200	(2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)페닐)((1S,4R,6R)-6- (5-브로모피리딘-2- 일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)메탄온
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5- 브로모피리딘-2- 일)옥시)-2- 아자바이사이클로[2.2.2] 옥탄-2-일)(3-플루오로- 2-(피리미딘-2- 일)페닐)메탄온

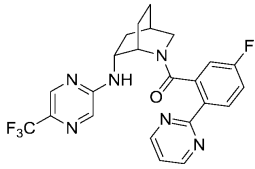
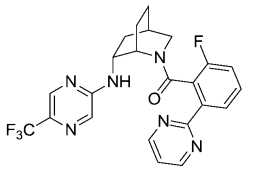
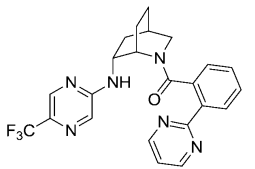
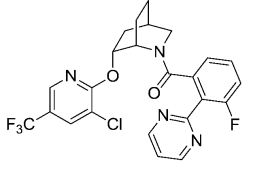
[2219]

270		4	3	200	(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
272		23	11	1400	(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
273		44	16	3800	(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

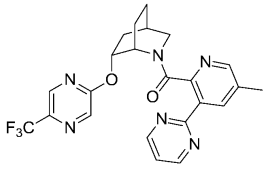
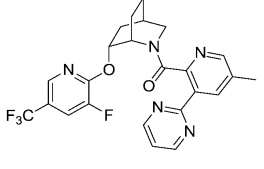
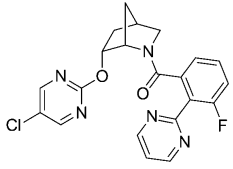
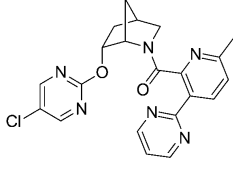
[2220]

274		11	8	534	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
275		8	5	175	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
276		2700		>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,4S,6S)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
277		17	15	998	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온

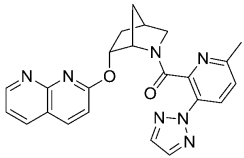
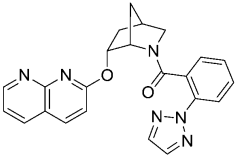
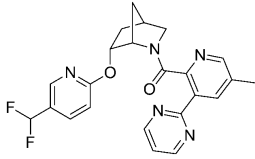
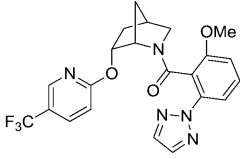
[2221]

278		14	7	243	(5-플루오로-2-(페리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
279		11	13	177	(2-플루오로-6-(페리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
280		7	4	189	(2-(페리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(3-플루오로-2-(페리미딘-2-일)페닐)메탄온

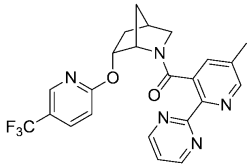
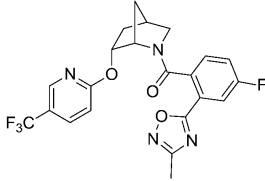
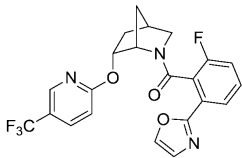
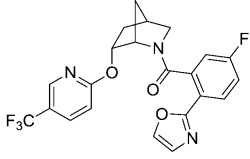
[2222]

282		81	65	>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄온
283		21	27	>10000	((1S,4R,6R)-6-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
284		45	47	5600	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
285		117	215	6000	((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

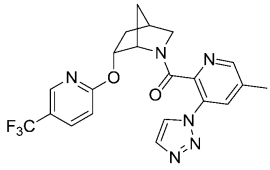
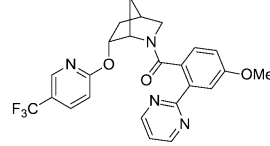
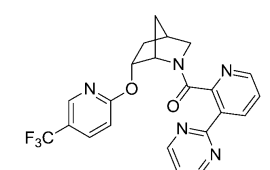
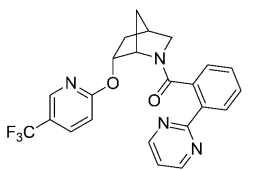
[2223]

286		822		3100	((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
287		155	226	2700	((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
288		29	39	5100	((1S,4R,6R)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
289		14	24	207	(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

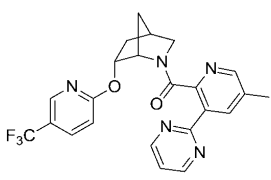
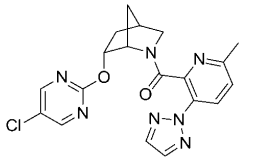
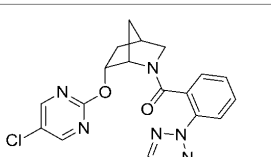
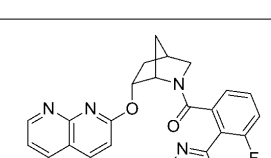
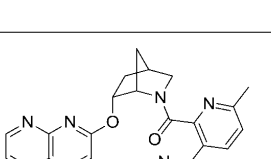
[2224]

290		97	188	>10000	(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
291		43	82	4200	(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
292		19	40	673	(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
293		16	26	535	(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

[2225]

294		166	580	1400	(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
295		19	34	5800	(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
296		8	14	474	(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온
297		10	10	606	(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄온

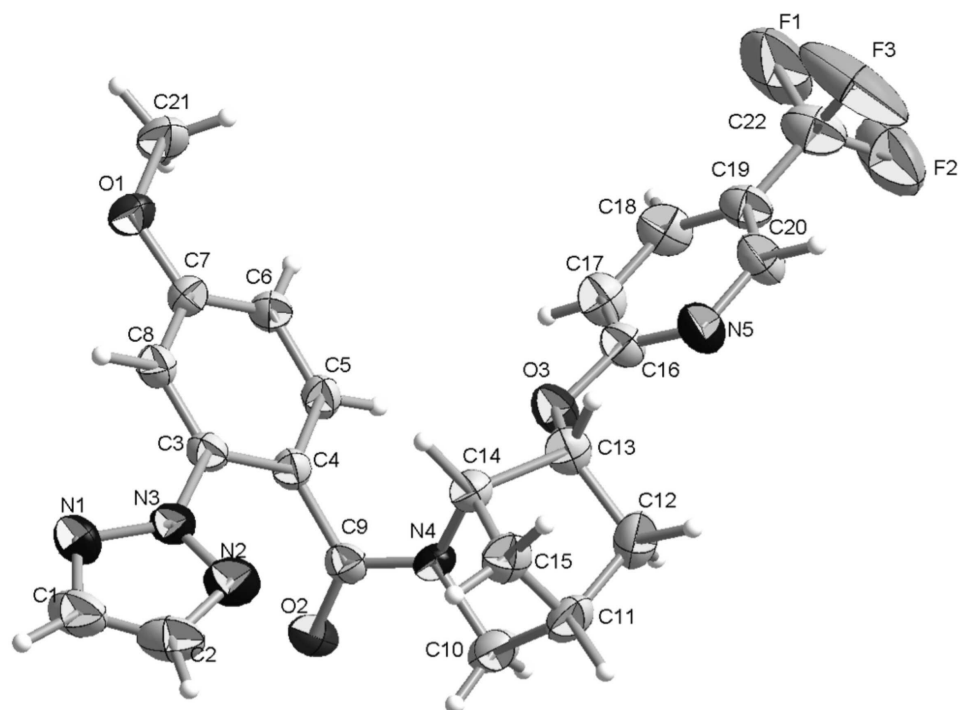
[2226]

298		24	29	>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,4R,6R)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
299					((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올
300		92	112	3700	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,4R,6R)-6-((5-클로로피리미딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄올
301					((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-나프티리딘-2-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄올

[2227]

도면

도면1



도면2

