	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0140570 (43) 공개일자 2014년12월09일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/4155</i> (2006.01) <i>C07D 405/04</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7027676(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년02월07일 심사청구일자 2014년10월29일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2012-7026684 원출원일자(국제) 2008년02월07일 심사청구일자 2012년10월12일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년09월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/053269</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/098104 국제공개일자 2008년08월14일</p> <p>(30) 우선권주장 60/888,586 2007년02월07일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 글락소스미스클라인 엘엘씨 미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월링턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)</p> <p>(72) 발명자 씨펠드, 마크, 앤드류 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 싸우스 칼리지빌 로드 1250 라우스, 미간, 비. 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 싸우스 칼리지빌 로드 1250 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 심미성, 장수길, 양영환</p>

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 A K T 활성의 억제제

(57) 요약

본 발명은 신규 헤테로시클릭 카르복스아미드 화합물, 및 단백질 키나제 B 활성의 억제제로서의 상기 화합물의 용도, 및 암 및 관절염의 치료에 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

허르딩, 디르크, 아.

미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 싸우스 칼리지
빌 로드 1250

피스, 사이몬

영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔셔
거넬스 우드 로드

야마시타, 데니스, 에스.

미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 싸우스 칼리지
빌 로드 1250

맥널티, 케네스, 씨.

미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 싸우스 칼리지
빌 로드 1250

특허청구의 범위

청구항 1

N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 화합물의 암 및 관절염으로부터 선택된 질환 또는 증상을 치료하거나 그의 중증도를 완화시키기 위한 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 헤테로시클릭 카르복스아미드 화합물, 단백질 키나제 B (이하에서는 PKB/Akt, PKB 또는 Akt 라 함) 활성의 억제제로서의 상기 화합물의 용도, 및 암 및 관절염의 치료에 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명은 세린/트레오닌 키나제인 Akt (또한, 단백질 키나제 B로도 공지됨)의 이소형태 중 하나 이상의 활성의 억제제인 헤테로시클릭 카르복스아미드를 함유하는 화합물에 관한 것이고, 적합하게는, 본 발명의 화합물은 세린/트레오닌 키나제인 Akt의 모든 3가지 이소형태의 활성의 억제제이다. 본 발명은 또한, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 암 및 관절염의 치료에서 본 발명의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다 (문헌 [Liu et al. *Current Opin. Pharmacology* 3:317-22 (2003)]).

[0003] 아파토시스 (프로그래밍된 세포 사멸)는 배 발생, 및 퇴행성 뉴런 질환, 심혈관 질환 및 암과 같은 다양한 질환의 발병메카니즘에서 필수적인 역할을 한다. 최근의 연구로 프로그래밍된 세포 사멸의 조절 또는 실행에 관여하는 다양한 아파토시스촉진성(proapoptotic) 및 항-아파토시스성 유전자 생성물이 확인되었다. Bcl2 또는 Bcl-x_L과 같은 항-아파토시스성 유전자의 발현은 다양한 자극에 의해 유도된 아파토시스성 세포 사멸을 억제한다. 다른 한편으로, Bax 또는 Bad와 같은 아파토시스촉진성 유전자의 발현은 프로그래밍된 세포 사멸을 유도한다 (문헌 [Adams et al. *Science*, 281:1322-1326 (1998)]). 프로그래밍된 세포 사멸의 실행은 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-8 및 카스파제-9 등을 비롯한 카스파제-1 관련 프로테이나제에 의해 매개된다 (문헌 [Thornberry et al. *Science*, 281:1312-1316 (1998)]).

[0004] 포스포타티딜이노시톨 3'-OH 키나제 (PI3K)/Akt/PKB 경로는 세포 생존/세포 사멸을 조절하는데 중요한 것으로 보인다 (문헌 [Kulik et al. *Mol. Cell. Biol.* 17:1595-1606 (1997)]; 문헌 [Franke et al. *Cell*, 88:435-437 (1997)]; 문헌 [Kauffmann-Zeh et al. *Nature* 385:544-548 (1997)]; 문헌 [Hemmings *Science*, 275:628-630 (1997)]; 문헌 [Dudek et al., *Science*, 275:661-665 (1997)]). 혈소판 유래된 성장 인자 (PDGF), 신경 성장 인자 (NGF) 및 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1)과 같은 생존 인자들은 다양한 조건 하에서 PI3K의 활성을 유도함으로써 세포 생존을 촉진시킨다 (문헌 [Kulik et al. 1997]; 문헌 [Hemmings 1997]). 활성화된 PI3K는 포스포타티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트 (PtdIns (3,4,5)-P3)의 생성을 유도하며, 이것은 다시 플렉스트린 상동성 (pleckstrin homology) (PH)-도메인을 함유하는 세린/트레오닌 키나제 Akt에 결합하여 그의 활성화를 촉진시킨다 (문헌 [Franke et al. *Cell*, 81:727-736 (1995)]; 문헌 [Hemmings *Science*, 27:534 (1997)]; 문헌 [Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998)]; 문헌 [Alessi et al., *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996)]). PI3K의 특정 억제제 또는 우성의 음성 Akt/PKB 돌연변이체는 이들 성장 인자 또는 사이토킨의 생존-촉진 활성을 폐지한다. PI3K의 억제제 (LY294002 또는 워트만닌(wortmannin))는 상류 키나제에 의해 Akt/PKB의 활성화를 차단하는 것으로 이전에 개시되었다. 또한, 구성적으로 활성인 PI3K 또는 Akt/PKB 돌연변이체의 도입은 세포가 정상적으로 아파토시스성 세포 사멸을 일으키는 조건 하에서 세포 생존을 촉진시킨다 (문헌 [Kulik et al. 1997]; 문헌 [Dudek et al. 1997]).

[0005] 인간 종양에서의 Akt 수준의 분석에서, Akt2가 상당수의 난소암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:9267-9271 (1992)]) 및 췌장암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:3636-3641 (1996)])에서 과발현된다는 것이 밝혀졌다. 유사하게, Akt3은 유방암 및 전립선암 세포주에서 과발현되는 것으로 확인되었다 (문헌 [Nakatani et al. *J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)]). Akt-2는 난소 암종의 12%에서 과발현되었으며, Akt의 증폭은 특히 미분화된 종양의 50%에서 빈번한 것으로 입증되

있고, 이는 Akt가 또한 종양 공격성과 관련이 있을 수 있음을 시사한다 (문헌 [Bellacosa, *et al.*, *Int. J. Cancer*, 64, pp. 280-285, 1995]). 증가된 Akt1 키나제 활성은 유방암, 난소암 및 전립선암에서 보고되었다 (문헌 [Sun *et al.* *Am. J. Pathol.* 159:431-7 (2001)]).

[0006] PtdIns(3,4,5)-P3의 3' 포스페이트를 특이적으로 제거하는 단백질 및 지질 포스파타제인 종양 억제물질 PTEN은 PI3K/Akt 경로의 반대 조절자 (negative regulator)이다 (문헌 [Li *et al.* *Science* 275:1943-1947 (1997)]; 문헌 [Stambolic *et al.* *Cell* 95:29-39 (1998)]; 문헌 [Sun *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:6199-6204 (1999)]). PTEN의 생식세포주 돌연변이 (germline mutation)는 코우텐(Cowden) 질환과 같은 인간 암 증후군의 원인이 된다 (문헌 [Liaw *et al.* *Nature Genetics* 16:64-67 (1997)]). PTEN은 인간 종양의 대부분에서 결실되며, 기능적 PTEN이 없는 종양 세포주는 상승된 수준의 활성화된 Akt를 나타낸다 (문헌 [Li *et al.* *supra*, Guldberg *et al.* *Cancer Research* 57:3660-3663 (1997)]; 문헌 [Risinger *et al.* *Cancer Research* 57:4736-4738 (1997)]).

[0007] 이들 관찰결과는 PI3K/Akt 경로가 종양형성에서 세포 생존 또는 아폽토시스를 조절하는데 중요한 역할을 한다는 것을 입증하였다.

[0008] 2차-전달자 조절된 세린/트레오닌 단백질 키나제의 Akt/PKB 하위군(subfamily)의 3가지 구성원이 확인되었으며, 각각 Akt1/PKB α , Akt2/PKB β 및 Akt3/PKB γ 로 칭하였다. 이소형태는 특히 촉매 도메인을 코딩하는 영역에서 상동성이다. Akt/PKB는 PI3K 신호전달에 대한 반응으로 나타나는 인산화 현상에 의해서 활성화된다. PI3K는 막 이노시톨 인지질을 인산화시켜 Akt/PKB의 PH 도메인에 결합하는 것으로 밝혀진 2차 전달자 포스파티딜-이노시톨 3,4,5-트리포스페이트 및 포스파티딜이노시톨 3,4-비스포스페이트를 생성한다. Akt/PKB 활성화의 현행 모델은 3'-인산화된 포스포이노시타이드에 의해 효소가 막에 동원되는 것으로 제안하며, 여기에서 상류 키나제에 의한 Akt/PKB의 조절부위의 인산화가 일어난다 (문헌 [B.A. Hemmings, *Science* 275:628-630 (1997)]; 문헌 [B.A. Hemmings, *Science* 276:534 (1997)]; 문헌 [J. Downward, *Science* 279:673-674 (1998)]).

[0009] Akt1/PKB α 의 인산화는 2개의 조절부위, 즉 촉매 도메인 활성화 루프 내의 Thr³⁰⁸ 및 카르복시 말단에 인접한 Ser⁴⁷³에서 일어난다 (문헌 [D.R. Alessi *et al.* *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996)] 및 문헌 [R. Meier *et al.* *J. Biol. Chem.* 272:30491-30497 (1997)]). 등가의 조절성 인산화 부위가 Akt2/PKB β 및 Akt3/PKB γ 에서 나타난다. 활성화 루프 부위에서 Akt/PKB를 인산화시키는 상류 키나제가 클로닝되었으며, 3'-포스포이노시타이드 의존성 단백질 키나제 1 (PDK1)이라 칭하였다. PDK1은 Akt/PKB 뿐만 아니라 p70 리보솜성 S6 키나제, p90RSK, 혈청 및 글루코코르티코이드-조절된 키나제 (SGK) 및 단백질 키나제 C를 인산화시킨다. 카르복시 말단에 인접한 Akt/PKB의 조절성 부위를 인산화시키는 상류 키나제는 아직 확인되지 않았으나, 최근의 보고는 인테그린-결합된 키나제 (ILK-1), 세린/트레오닌 단백질 키나제, 또는 자가인산화에 대한 역할을 암시한다.

[0010] Akt 활성화 및 활성의 억제는 PI3K를 LY294002 및 워트만닌과 같은 억제제로 억제함으로써 달성될 수 있다. 그러나, PI3K 억제는 3가지 Akt 이소자형 모두뿐만 아니라, 티로신 키나제의 Tec 군과 같이, PtdIns(3,4,5)-P3에 의존적인 여타 PH 도메인-함유 신호전달 분자에 대해서도 구별이 없이 영향을 미치는 잠재력을 갖는다. 또한, Akt는 PI3K와는 무관한 성장 신호에 의해 활성화될 수 있는 것으로 개시되었다.

[0011] 별법으로, Akt 활성은 상류 키나제 PDK1의 활성을 차단함으로써 억제될 수 있다. 화합물 UCN-01은 PDK1의 보고된 억제제이다 (문헌 [Biochem. J. 375(2):255 (2003)]). 또한, PDK1의 억제는 비정형적인 PKC 이소형태, SGK 및 S6 키나제와 같이 그의 활성이 PDK1에 의존적인 다수의 단백질 키나제를 억제할 수 있다 (문헌 [Williams *et al.* *Curr. Biol.* 10:439-448 (2000)]).

[0012] Akt의 소분자 억제제는 종양, 특히 활성화된 Akt를 갖는 종양 (예를 들어, PTEN이 없는 종양 및 ras 돌연변이를 갖는 종양)의 치료에 유용하다. PTEN은 Akt의 결정적인 반대 조절자이며, 그의 기능은 유방 및 전립선 암종, 교모세포종, 및 반나얀-조나나(Bannayan-Zonana) 증후군 (문헌 [Maehama, T. *et al.* *Annual Review of Biochemistry*, 70:247 (2001)]), 코우텐 질환 (문헌 [Parsons, R.; Simpson, L. *Methods in Molecular Biology (Totowa, NJ, United States)*, 222 (*Tumor Suppressor Genes, Volume 1*): 147 (2003)]), 및 레미트-두클로스(Lhermitte-Duclos) 질환 (문헌 [Backman, S. *et al.* *Current Opinion in Neurobiology*, 12(5): 516 (2002)])을 포함하는 여러 암 증후군을 비롯한 다수의 암에서 상실된다. Akt3은 에스트로겐 수용체-결합성 유방암 및 안드로겐-비의존성 전립선암 세포주에서 상향-조절되며, Akt2는 췌장 및 난소 암종에서 과발현된다. Akt1은 위암에서 증폭되고 (문헌 [Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-7 (1987)]), 유방암에서는 상향-조절된다 (문헌 [Stal *et al.* *Breast Cancer Res.* 5:R37-R44 (2003)]). 따라서, 소분자 Akt 억제제는 이들

유형의 암 뿐만 아니라 다른 유형의 암을 치료하는데에도 유용할 것으로 예상된다. Akt 억제제는 또한, 추가의 화학요법제 및 항암제와의 조합에도 유용하다.

발명의 내용

[0013] 본 발명의 목적은 Akt/PKB의 억제제인 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

[0014] 또한, 본 발명의 목적은 본 발명의 방법에 유용한 화합물 및 제약학적 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.

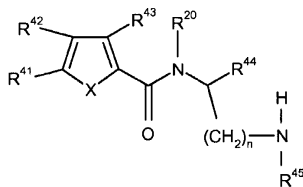
[0015] 또한, 본 발명의 목적은 상기 Akt/PKB 활성의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 또한, 본 발명의 목적은 상기 Akt/PKB 활성의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 관절염의 치료 방법을 제공하는 것이다.

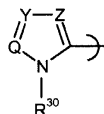
본 발명의 요약

[0018] 본 발명은 신규한 하기 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0019] <화학식 I>



[0021] 식 중,



[0022] R^{41} 및 R^{42} 는 수소, , 할로젠, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 치환된 C_{1-4} 알킬옥시, 푸란, 치환된 푸란, 티오펜 및 치환된 티오펜으로부터 독립적으로 선택되고,

[0023] 여기서, Q 및 Y는 질소 및 $-C(R^{70})-$ 으로부터 독립적으로 선택되고, Z는 질소 및 $-C(R^{48})-$ 로부터 선택되되, 단, Q, Y 및 Z 중 하나 이상 둘 이하가 질소이고, R^{30} 은 C_{1-4} 알킬, 및 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고,

[0024] 여기서, R^{70} 은 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R^{48} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0025] R^{43} 은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 치환된 C_{1-4} 알킬옥시, 푸란 및 티오펜으로부터 선택되고;

[0026] R^{44} 는 존재하지 않거나, 또는 AR이 치환되지 않은 $-(CR^{60}R^{61})_mAR$, AR이 치환된 $-(CR^{60}R^{61})_mAR$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

[0027] 여기서, m은 0 내지 3이고, AR은 시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 또는 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 (3 내지 16개의 탄소 원자 및 임의로 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)이되, 단, 고리가 방향족이고 탄소 원자의 수가 3인 경우, 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 고리가 방향족이고 탄소 원자의 수가 4인 경우, 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며, R^{60} 및 R^{61} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되되, 단, m이 3인

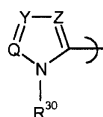
경우, 전체 R^{60} 및 R^{61} 중 4개 이하의 C_{1-4} 알킬이고;

[0028] R^{45} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0029] R^{20} 은 수소, C_{1-4} 알킬 및 히드록시로부터 선택되고;

[0030] X는 O, S 및 NR^{49} 로부터 선택되고, 여기서, R^{49} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0031] n은 0 내지 2이고, 이 잔기는, 적용가능한 경우, 히드록시 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환되되;



[0032] 단, R^{41} 및 R^{42} 중 하나만이 R^{30} 이다.

[0033] 본 발명은 암의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 Akt/PKB를 억제하는 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0034] 본 발명은 관절염의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 Akt/PKB를 억제하는 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 관절염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0035] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 Akt/PKB의 억제제로서 활성이 있다는 발견에 관한 것이다.

[0036] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 Akt/PKB 억제 화합물을 제조하는데 유용한 신규한 방법 및 신규한 중간체를 제공한다.

[0037] 본 발명은 본 발명의 방법에 유용한 화합물 및 제약학적 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0038] 본 발명은 또한 본 발명의 Akt/PKB 억제 화합물을 추가의 활성 성분과 공동 투여하는 방법을 포함한다.

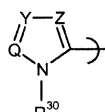
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 발명의 상세한 설명

[0040] 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0041] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 Akt/PKB 활성을 억제한다. 특히, 본원에 개시된 화합물은 3가지 Akt/PKB 이소형태 각각을 억제한다.

[0042] 본 발명은 특히



[0043] R^{41} 및 R^{42} 가 수소, R^{30} , 할로젠, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 치환된 C_{1-4} 알킬옥시, 푸란, 치환된 푸란, 티오펜 및 치환된 티오펜으로부터 독립적으로 선택되고,

[0044] 여기서, Q는 질소이고, Y는 질소 및 $-C(R^{70})-$ 으로부터 선택되고, Z는 질소 및 $-C(R^{48})-$ 로부터 선택되되, 단, Y 및 Z 중 1개 이하가 질소이고, R^{30} 은 C_{1-4} 알킬, 및 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고,

[0045] 여기서, R^{70} 은 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R^{48} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0046] R^{43} 이 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 치환된 C_{1-4} 알킬옥시, 푸란 및 티오펜으로부터 선택되고;

[0047] R^{44} 가 존재하지 않거나, 또는 AR이 치환되지 않은 $-(CR^{60}R^{61})_mAR$, AR이 치환된 $-(CR^{60}R^{61})_mAR$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

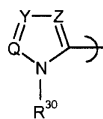
[0048] 여기서, m은 0 내지 3이고, AR은 시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 또는 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 (3 내지 16개의 탄소 원자 및 임의로 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)이되, 단, 고리가 방향족이고 탄소 원자의 수가 3인 경우, 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 고리가 방향족이고 탄소 원자의 수가 4인 경우, 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며, R^{60} 및 R^{61} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되되, 단, m이 3인 경우, 전체 R^{60} 및 R^{61} 중 4개 이하의 C_{1-4} 알킬이고;

[0049] R^{45} 가 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0050] R^{20} 이 수소, C_{1-4} 알킬 및 히드록시로부터 선택되고;

[0051] X가 O, S 및 NR^{49} 로부터 선택되고, 여기서, R^{49} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

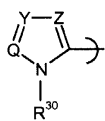
[0052] n이 0 내지 2이고, 이 잔기는, 적용가능한 경우, 히드록시 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환되되;



[0053] 단, R^{41} 및 R^{42} 중 하나만이 인

[0054] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0055] 본 발명은 특히



[0056] R^{41} 및 R^{42} 가 수소, , 할로젠, C_{1-4} 알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시, 푸란 및 티오펜으로부터 독립적으로 선택되고,

[0057] 여기서, Q는 질소이고, Y는 질소 및 $-C(R^{70})-$ 으로부터 선택되고, Z는 질소 및 $-C(R^{48})-$ 로부터 선택되되, 단, Y 및 Z 중 1개 이하가 질소이고, R^{30} 은 C_{1-4} 알킬이고,

[0058] 여기서, R^{70} 은 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R^{48} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 트리플루오로메틸, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0059] R^{43} 이 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬 및 메톡시로부터 선택되고;

[0060] R^{44} 가 존재하지 않거나, 또는 AAR이 치환되지 않은 $-(CR^{60}R^{61})_mAAR$, AAR이 치환된 $-(CR^{60}R^{61})_mAAR$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

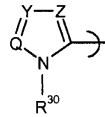
[0061] 여기서, m은 0 내지 3이고, AAR은 페닐, 인돌, 나프탈렌, 피리딘 및 시클로헥실로부터 선택되고, R^{60} 및 R^{61} 은 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되되, 단, m이 3인 경우, 전체 R^{60} 및 R^{61} 중 4개 이하의 메틸이고;

[0062] R^{45} 가 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0063] R^{20} 이 수소, 메틸 및 히드록시로부터 선택되고;

[0064] X가 O, S 및 NR^{49} 로부터 선택되고, 여기서, R^{49} 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

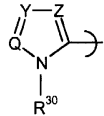
[0065] n이 1 내지 2이고, 이 잔기는 히드록시메틸로 임의로 치환되되;



[0066] 단, R⁴¹ 및 R⁴² 중 하나만이 인

[0067] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0068] 본 발명은 특히



[0069] R⁴¹ 및 R⁴²가 수소, , 할로젠, C₁₋₄알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 푸란으로부터 독립적으로 선택되고,

[0070] 여기서, Q는 질소이고, Y는 질소 및 -C(R⁷⁰)-으로부터 선택되고, Z는 질소 및 -C(R⁴⁸)-로부터 선택되되, 단, Y 및 Z 중 1개 이하는 질소이고, R³⁰은 C₁₋₄알킬이고,

[0071] 여기서, R⁷⁰은 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R⁴⁸은 수소, C₁₋₄알킬, 트리플루오로메틸, 페닐, 시클로프로필 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0072] R⁴³이 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬 및 메톡시로부터 선택되고;

[0073] R⁴⁴가 존재하지 않거나, 또는 AAR이 치환되지 않은 -(CR⁶⁰R⁶¹)_mAAR, AAR이 치환된 -(CR⁶⁰R⁶¹)_mAAR, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

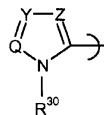
[0074] 여기서, m은 0 내지 3이고, AAR은 페닐, 인돌, 나프탈렌, 피리딘 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁶⁰ 및 R⁶¹은 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되되, 단, m이 3인 경우, 전체 R⁶⁰ 및 R⁶¹ 중 4개 이하는 메틸이고;

[0075] R⁴⁵가 수소 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되고;

[0076] R²⁰이 수소, 메틸 및 히드록시로부터 선택되고;

[0077] X가 O, S 및 NR⁴⁹로부터 선택되고, 여기서, R⁴⁹은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0078] n이 1 내지 2이고, 이 잔기는 히드록실메틸로 임의로 치환되되;

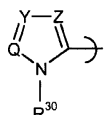


[0079] 단, R⁴¹ 및 R⁴² 중 하나만이 인

[0080] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0081] 본 발명은 특히

[0082] R⁴¹이 염소, 에틸, 메틸 및 메톡시로부터 선택되고;



[0083] R⁴²가 이고, 여기서, Q는 질소이고, Y는 -CH-이고, Z는 -C(R⁴⁸)-이고, R³⁰은 메틸 및 에틸로부터 선택되며, 여기서, R⁴⁸은 수소, 메틸, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

[0084] R^{43} 이 수소이고;

[0085] R^{44} 가 $-\text{CH}_2$ -페닐 (여기서, 페닐은 불소 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환됨)이고;

[0086] R^{45} 가 수소이고;

[0087] R^{20} 이 수소이고;

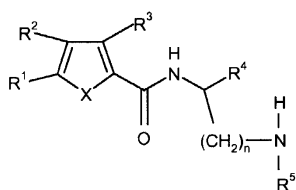
[0088] X가 O 및 S로부터 선택되고;

[0089] n이 1인

[0090] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

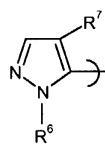
[0091] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 AA의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0092] <화학식 AA>



[0093]

[0094] 식 중,



[0095] R^1 및 R^2 는 수소, R^6 , 할로젠, C_{1-4} 알킬, 푸란 및 티오펜으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, R^6 은 C_{1-4} 알킬이고, R^7 은 수소, C_{1-4} 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

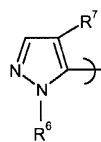
[0096] R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 푸란 및 티오펜으로부터 선택되고;

[0097] R^4 는 $-(\text{CH}_2)_m$ 아릴, 및 아릴이 치환된 $-(\text{CH}_2)_m$ 아릴로부터 선택되고, 여기서, m은 0 내지 2이고;

[0098] R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0099] X는 O 및 S로부터 선택되고;

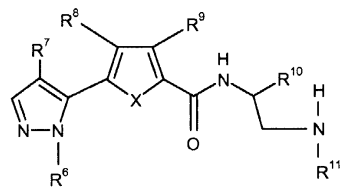
[0100] n은 0 내지 2이되;



[0101] 단, R^1 및 R^2 중 하나만이 R^6 이면서, R^1 , R^2 및 R^3 중 하나 이상은 수소이다.

[0102] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 BB의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0103] <화학식 BB>



[0104]

[0105] 식 중,

[0106] R^8 및 R^9 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 푸란 및 티오펜으로부터 독립적으로 선택되고;

[0107] R^6 은 C_{1-4} 알킬이고;

[0108] R^7 은 수소, C_{1-4} 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0109] R^{10} 은 $-(CH_2)_mC_5-C_{12}$ 아릴, 및 아릴이 치환된 $-(CH_2)_mC_5-C_{12}$ 아릴로부터 선택되고, 여기서, m은 0 내지 2이고;

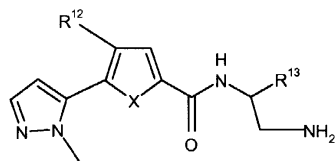
[0110] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0111] X는 O 및 S로부터 선택되되;

[0112] 단, R^8 및 R^9 중 하나 이상은 수소이다.

[0113] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 CC의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0114] <화학식 CC>



[0115]

[0116] 식 중,

[0117] R^{12} 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 푸란 및 티오펜으로부터 선택되고;

[0118] R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ 페닐, 및 페닐이 치환된 $-(CH_2)_m$ 페닐로부터 선택되고, 여기서, m은 0 내지 2이고;

[0119] X는 O 및 S로부터 선택된다.

[0120] 본 발명에서 특히 유용한 화합물은 하기 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0121] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;

[0122] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;

[0123] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;

[0124] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-{[(2Z)-1-메틸-2-(2-프로펜-1-일리텐)히드라지노]메틸}-2-티오펜카르복스아미드;

[0125] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-4-{[(2Z)-1-메틸-2-(2-프로펜-1-일리텐)히드라지노]메틸}-2-티오펜카르복스아미드;

[0126] N-(2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;

[0127] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;

- [0128] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0129] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0130] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0131] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0132] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0133] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0134] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0135] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0136] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0137] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(3-푸라닐)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0138] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0139] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0140] N-[3-아미노-1-(페닐메틸)프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0141] 4-브로모-N-[2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0142] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0143] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0144] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0145] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0146] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0147] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0148] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0149] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0150] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0151] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0152] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0153] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0154] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;

- [0155] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0156] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0157] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0158] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0159] N-[1-(아미노메틸)-3-페닐프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0160] N-[1-(아미노메틸)-3-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0161] 4-브로모-N-[3-(메틸아미노)-1-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0162] N-[3-(메틸아미노)-1-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0163] 4-브로모-N-[2-(메틸아미노)-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0164] N-((1S)-2-아미노-1-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0165] N-[1-(아미노메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0166] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0167] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0168] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드;
- [0169] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드;
- [0170] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-1-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드;
- [0171] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0172] N-[2-(메틸아미노)-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0173] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0174] N-[1-(아미노메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0175] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0176] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0177] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0178] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0179] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0180] N-((1S)-2-아미노-1-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0181] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0182] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0183] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-3,4-디브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오

펜카르복스아미드;

- [0184] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0185] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-클로로페닐)메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0186] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0187] N-[(1S)-2-아미노-1-(1H-인돌-3-일메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0188] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0189] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0190] N-[2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0191] N-[2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0192] N-{2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0193] N-{2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0194] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0195] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0196] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0197] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0198] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0199] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0200] N-(3-아미노-1-페닐프로필)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0201] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0202] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3,4-디브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0203] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0204] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0205] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0206] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-N-히드록시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0207] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0208] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0209] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0210] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0211] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0212] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카

르복스아미드;

- [0213] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0214] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0215] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0216] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0217] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0218] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0219] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0220] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0221] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0222] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0223] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0224] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0225] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0226] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0227] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0228] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0229] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0230] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0231] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드;
- [0232] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드;
- [0233] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드;
- [0234] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드;

- [0235] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0236] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0237] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0238] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0239] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0240] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(플루오로페닐)메틸}에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0241] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(플루오로페닐)메틸}에틸}-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0242] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0243] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0244] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0245] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0246] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(3-클로로-1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0247] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0248] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0249] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0250] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0251] N-((1S)-2-아미노-1-{{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0252] N-((1S)-2-아미노-1-{{4-(플루오로페닐)메틸}에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0253] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(플루오로페닐)메틸}에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0254] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(플루오로페닐)메틸}에틸}-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0255] N-((1S)-2-아미노-1-{{4-(플루오로페닐)메틸}에틸}-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0256] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;

- [0257] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0258] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0259] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0260] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0261] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0262] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0263] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0264] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0265] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0266] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0267] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0268] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0269] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0270] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0271] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0272] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0273] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0274] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0275] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0276] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0277] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0278] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0279] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0280] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;

- [0281] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0282] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0283] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0284] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0285] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0286] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0287] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0288] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0289] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0290] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0291] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0292] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0293] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0294] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0295] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0296] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0297] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0298] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0299] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0300] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0301] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0302] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스

아미드;

- [0303] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0304] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-플루오로페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0305] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0306] N-((1S)-2-아미노-1-[[4-플루오로페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0307] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0308] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0309] N-((1S)-2-아미노-1-[[2,5-디플루오로페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0310] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-플루오로페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0311] N-((1S)-2-아미노-1-[[4-플루오로페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0312] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0313] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0314] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-클로로-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0315] N-[(1S)-2-아미노-1-(3-피리디닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0316] N-[(1R)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0317] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0318] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0319] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0320] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0321] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0322] N-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0323] N-[2-아미노-1-(4-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0324] N-[2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0325] N-[2-아미노-1-(2-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0326] N-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0327] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0328] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;

- [0329] N-[2-아미노-1-(2-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0330] N-[2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0331] N-(2-아미노에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0332] N-[2-아미노-1-(4-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0333] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0334] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0335] N-[(1S)-2-아미노-1-메틸에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0336] N-[(1S)-2-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0337] N-[(1S)-1-(아미노메틸)-3-메틸부틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0338] N-[(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0339] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0340] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0341] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0342] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0343] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0344] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0345] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0346] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0347] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0348] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0349] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드;
- [0350] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0351] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0352] N-[(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0353] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스

아미드;

- [0354] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0355] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0356] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0357] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0358] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0359] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0360] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0361] (N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드);
- [0362] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0363] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0364] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0365] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0366] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0367] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0368] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0369] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0370] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0371] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0372] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0373] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0374] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0375] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드;
- [0376] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아

미드;

- [0377] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0378] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0379] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란 카르복스아미드;
- [0380] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0381] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0382] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0383] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0384] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0385] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0386] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0387] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0388] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0389] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0390] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0391] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0392] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0393] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0394] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0395] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0396] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0397] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0398] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0399] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜

카르복스아미드;

- [0400] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0401] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0402] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드;
- [0403] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0404] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0405] N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0406] N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0407] N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0408] N-((1S)-2-아미노-1-{3-(플루오로페닐)메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0409] N-((1S)-2-아미노-1-{3,5-디플루오로페닐}메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드;
- [0410] N-((1S)-2-아미노-1-{3,4-디플루오로페닐}메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0411] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0412] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0413] N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0414] N-((1S)-2-아미노-1-{4-(플루오로페닐)메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0415] N-((1S)-2-아미노-1-{4-(플루오로페닐)메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0416] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0417] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0418] N-((1S)-2-아미노-1-{2-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0419] N-((1S)-2-아미노-1-{3-(플루오로페닐)메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0420] N-((1S)-2-아미노-1-{3-(플루오로페닐)메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0421] N-((1S)-2-아미노-1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0422] N-((1S)-2-아미노-1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0423] N-((1S)-2-아미노-1-{3,5-디플루오로페닐}메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스

아미드;

- [0424] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0425] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티 오펜카르복스아미드;
- [0426] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0427] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티 오펜카르복스아미드;
- [0428] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)- 5-메틸-2-티오펜카르복스아미드;
- [0429] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르 복스아미드;
- [0430] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-푸란카르 복스아미드;
- [0431] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아 미드;
- [0432] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아 미드;
- [0433] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카 르복스아미드;
- [0434] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)- 2-티오펜카르복스아미드;
- [0435] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0436] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복 스아미드;
- [0437] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)- 2-티오펜카르복스아미드;
- [0438] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티 오펜카르복스아미드;
- [0439] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0440] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스 아미드;
- [0441] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르 복스아미드;
- [0442] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티 오펜카르복스아미드;
- [0443] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티 오펜카르복스아미드;
- [0444] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드;
- [0445] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스

아미드;

- [0446] N-[(1S,2S)-2-아미노-3-히드록시-1-페닐프로필]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드;
- [0447] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드; 및
- [0448] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드.
- [0449] 화학식 I의 화합물은 본 발명의 제약 조성물에 포함되고, 본 발명의 방법에 사용된다.
- [0450] 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 원자를 함유하거나, 또는 달리 두 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부화된 혼합물을 포함한다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물도 화학식 I의 화합물의 범주내에 포함된다고 이해해야 한다.
- [0451] 본원에 기재된 특정 화합물은, 용질 (본 발명에서, 화학식 I의 화합물, 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 본 발명의 목적을 위한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 사용되는 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합한 제약상 허용되는 용매의 예로는 물, 에탄올 및 아세트산이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 가장 바람직하게는, 사용되는 용매는 물이다.
- [0452] 본원에 단독으로 사용되거나 또는 $-(CH_2)_m$ 아릴"에서와 같이 보다 큰 잔기의 부분으로서 사용된 용어 "아릴" 및 그의 파생어는, 달리 정의되지 않는다면, 5 내지 14개의 고리원을 갖는 모노시클릭, 바이시클릭 및 트리시클릭 고리계 (여기서, 하나 이상의 고리계는 방향족이고, 계 내의 각 고리는 3 내지 7원이며, 예컨대 페닐, 나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌 및 바이페닐임)이다.
- [0453] 적합하게는, 용어 "아릴"은 총 5 내지 7개의 고리원을 갖는 모노시클릭 방향족 고리계를 의미한다.
- [0454] 본원에 단독으로 사용되거나 또는 $-(CH_2)_m$ 헤테로아릴"에서와 같이 보다 큰 잔기의 부분으로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 그의 파생어는, 달리 정의되지 않는다면, 3 내지 7개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 시클릭 방향족 고리를 의미하되, 단, 탄소 원자의 수가 3인 경우, 방향족 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유한다. 예시적인 "헤테로아릴" 기로는 피리딘 및 인돌이 포함된다.
- [0455] 본원에 단독으로 사용되거나 또는 $-(CH_2)_m$ 시클로알킬"에서와 같이 보다 큰 잔기의 부분으로서 사용된 용어 "시클로알킬" 및 그의 파생어는, 달리 정의되지 않는다면, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 예시적인 "시클로알킬" 기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다.
- [0456] 본원에 단독으로 사용되거나 또는 $-(CH_2)_m$ 헤테로시클로알킬"에서와 같이 보다 큰 잔기의 부분으로서 사용된 용어 "헤테로시클로알킬" 및 그의 파생어는, 달리 정의되지 않는다면, 3 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 예시적인 "시클로알킬" 기로는 피페라진 및 피롤리딘이 포함된다.
- [0457] 본원에 단독으로 사용되거나 또는 $-(CH_2)_mC_5-C_{12}$ 아릴"에서와 같이 보다 큰 잔기의 부분으로서 사용된 용어 " C_5-C_{12} 아릴"은 페닐, 나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌 및 바이페닐로부터 선택된 방향족 기를 의미한다.
- [0458] 본원에 사용된 용어 "치환된"은, 달리 정의하지 않는다면, 대상 화학 잔기가 $-CO_2R^{20}$, C_1-C_4 알킬, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 아미노 C_1-C_4 알킬, 디 C_1-C_4 알킬아미노, 히드록시, 니트로, 테트라졸, 시아노, 옥소, 할로젠 및 트리플루오로메틸 (여기서, R^{20} 은 수소, C_1-C_4 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기, 적합하게는 1 내지 3개의 치환기를 가짐을 의미한다.

[0459] 적합하게는, 본원에 사용된 용어 "치환된"은 대상 화학 잔기가 C₁-C₄알킬, 히드록시C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬옥시, 아미노, C₁-C₄알킬아미노, 아미노C₁-C₄알킬, 히드록시, 테트라졸, 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가짐을 의미한다.

[0460] 적합하게는, 본원에 사용된 용어 "치환된"은 대상 화학 잔기가 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가짐을 의미한다.

[0461] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 산소, 질소 또는 황을 의미한다.

[0462] 본원에 사용된 용어 "할로젠"은 브로마이드, 요오다이드, 클로라이드 및 플루오라이드로부터 선택된 치환기를 의미한다.

[0463] 본원에 사용된 모든 탄소 쇄 (용어 " $-(CH_2)_n$ ", " $-(CH_2)_m$ " 등으로 정의된 알킬 쇄 포함)에서의 용어 "알킬" 및 그의 파생어는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄를 의미하고, 달리 정의하지 않는다면, 탄소 쇄는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 것이다. 본원에 사용된 알킬의 예로는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C\equiv C-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH=CH_2$ 및 $-C\equiv C-CH_3$ 이 포함된다.

[0464] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 및 그의 파생어는 예방적 및 치료적 요법을 의미한다. 예방적 요법은, 예를 들어 대상체가 암으로 발달할 높은 위험 상태에 있다고 고려되거나, 또는 대상체가 발암물질에 노출되었을 경우 적절하다.

[0465] 본원에 사용된 용어 "유효량" 및 그의 파생어는, 예를 들어 연구원 또는 임상의로 인해 시도되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약물 또는 제약 제제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량" 및 그의 파생어는, 그 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화, 또는 질환 또는 장애의 진행을 감소 또는 유도하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키는데 유효한 양을 그의 범주 내에 포함한다.

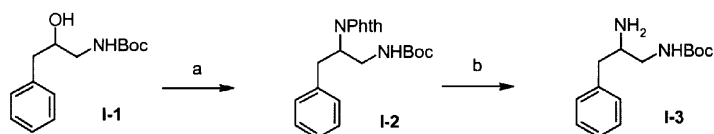
[0466] 화학식 I의 화합물은 본 발명의 제약 조성물에 포함되고, 본 발명의 방법에 사용된다. $-COOH$ 또는 $-OH$ 기가 존재하는 경우, 제약상 허용되는 에스테르가 이용될 수 있는데, 예를 들어 $-COOH$ 에 대해 메틸, 에틸, 피발로일옥시메틸 등이 이용되고, $-OH$ 에 대해 아세테이트 말레이트 등이 이용되고, 지속 방출형 또는 전구약물 제제의 사용을 위해 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시키는 당업계에 공지된 에스테르가 이용될 수 있다.

[0467] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 쉽게 제조된다.

[0468] 신규한 화학식 (I), (AA), (BB) 및 (CC)의 화합물은 일반적으로 하기 반응식 1 내지 3에 나타난 바와 같이, 또는 유사한 방법에 의해 제조되고, 단, 화학식 (I), (AA), (BB) 및 (CC)에서의 X 및 'R' 치환기는 각각 임의의 반응식 1 내지 3의 과정을 작동하지 않게 하는 임의의 어떠한 치환기도 포함하지 않는다. 모든 출발 물질은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업자에 의해 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 쉽게 제조된다.

[0469] 반응식

[0470] [반응식 1]

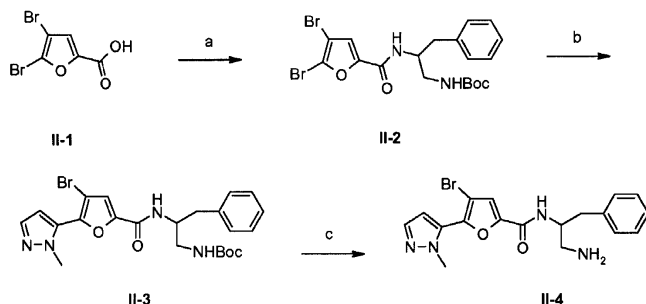


[0471] **시약:** (a) 프탈이미드, PPh₃, DEAD, THF, RT; (b) NH₂NH₂, MeOH, 50°C.

[0473] 아미노 알콜 (I-1)을 미츠노부(Mitsunobu) 조건 하에 반응시켜 별도로 보호된 디아민 (I-2)을 제공한다. 미츠노부 반응은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 상기 변환에 대한 방법 및 반응 조건은 문헌 [Synthesis 1981, 1-28]에 논의되어 있다. 극성 용매, 예컨대 메탄올 중 친핵성 아민, 예컨대 히드라진 또는 메틸 아민을 사용하여 (I-2)의 프탈이미드 기를 선택적 탈보호시켜 아민 (I-3)을 수득한다. 다수의 상이한 보호기가 당업자에게 이용가능하고, 그들이 본원에 수록된 과정들을 방해하지 않는 한 본원에 사용할 수 있다.

아민의 보호에 대한 방법은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (published by Wiley-Interscience)]에 기재되어 있다.

[0474] [반응식 2]



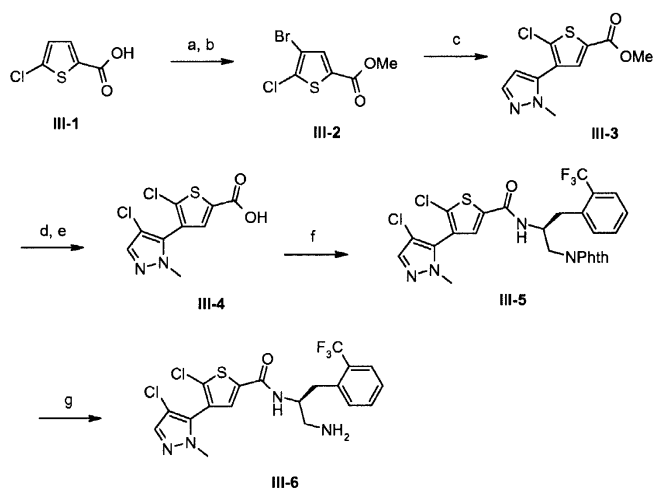
[0475]

[0476] **시약:** (a) PyBrop, (i-Pr)₂NEt, 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트, DCM, RT; (b) 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산/H₂O; (c) TFA/DCM, RT.

[0477]

카르복실산 (II-1)을 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트와 반응시켜 아미드 (II-2)를 형성한다. 다양한 아미드 커플링 시약, 예컨대 EDC, PyBrop 등이 상업적으로 이용가능하다. 아미드 커플링 반응은 일반적으로 Et₃N 또는 (i-Pr)₂NEt와 같은 유기 염기를 이용하여 DCM 또는 DMF와 같은 용매 중에서 수행한다. 디브로마이드 (II-2)를 스즈키(Suzuki) 커플링 과정을 이용하여 1,1-디메틸에틸 (2-[(4,5-디브로모-2-푸라닐)카르보닐]아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트와 위치선택적으로 커플링시킨다. 스즈키-유사 커플링은 전형적으로 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 에테르성 용매, 예컨대 DME, 디옥산 또는 THF를 함유하는 수성 혼합물 중에 무기 염기, 예를 들어 K₂CO₃, Na₂CO₃ 또는 K₃PO₄와 함께 수행한다. 팔라듐-매개 커플링에 대한 방법은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Schlosser "Organometallics in Synthesis" (published by Wiley and sons)]에 기재되어 있다. II-3을 HCl 또는 TFA로 산성 처리하여 Boc 보호기를 제거하여 아민 (II-4)을 제조한다. 다수의 상이한 보호기가 당업자에게 이용가능하고, 그들이 본원에 수록된 과정들을 방해하지 않는 한 본원에 사용할 수 있다. 아민의 보호에 대한 방법은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (published by Wiley-Interscience)]에 기재되어 있다.

[0478] [반응식 3]



[0479]

[0480] **시약:** (a) MeOH, H₂SO₄, 60°C; (b) AlCl₃, Br₂, CHCl₃; (c) 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸, K₂CO₃, Pd₂(t-Bu)₃, 디옥산/H₂O, 70°C; (d) NCS, THF, 70°C; (e) 6 M NaOH, THF/MeOH, 50°C; (f) PyBrop, (i-Pr)₂NEt, 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온, DCM, RT; (g) NH₂NH₂, THF/MeOH, RT.

- [0481] 카르복실산 (III-1)을 표준 피셔(Fisher) 에스테르화 조건 하에 에스테르화시킨 후에, 루이스 산의 도움으로 선택적으로 할로젠화시켜 (III-2)를 수득한다. 디할로젠화된 에스테르를 스즈키 커플링 화학을 이용하여 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸과 선택적으로 커플링시켜 (III-3)을 수득한다. 스즈키-유사 커플링은 전형적으로 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄를 사용하여 에테르성 용매, 예컨대 DME, 디옥산 또는 THF를 함유하는 수성 혼합물 중에 무기 염기, 예를 들어 K₂CO₃, Na₂CO₃ 또는 K₃PO₄와 함께 수행한다. 팔라듐-매개 커플링에 대한 방법은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Schlosser "Organometallics in Synthesis" (published by Wiley and sons)]에 기재되어 있다. 에스테르 (III-3)를 NCS를 사용하여 염소화시키고, 동일한 매체에서 수성 NaOH를 사용하여 비누화시킨다. 생성된 카르복실산 (III-4)을 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온과 커플링시켜 아마이드 (III-5)를 형성한다. 다양한 아마이드 커플링 시약, 예컨대 EDC, PyBrop 등은 상업적으로 이용가능하다. 아마이드 커플링 반응은 일반적으로 Et₃N 또는 (i-Pr)₂NEt와 같은 유기 염기를 이용하여 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 수행한다. 아마이드 (III-5)를 히드라진을 사용하여 탈보호시켜 아민 (III-6)을 수득한다. 다수의 상이한 보호기가 당업자에게 이용가능하고, 그들이 본원에 수록된 과정들을 방해하지 않는 한 본원에 사용할 수 있다. 아민의 보호에 대한 방법은 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (published by Wiley-Interscience)]에 기재되어 있다.
- [0482] 본원에 사용된 용어 "공동-투여" 및 그의 파생어는 본원에 기재된 바와 같은 AKT 억제성 화합물, 및 화학요법 및 방사선 치료를 비롯한 암의 치료에 유용하거나, 또는 관절염의 치료에 유용한 것으로 공지된 추가의 활성 성분 또는 성분들을 동시에 투여하거나, 또는 임의의 방식으로 개별적으로 순차 투여하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "추가에 활성 성분 또는 성분들"은 암 또는 관절염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 경우에 유리한 특성을 나타내거나 나타내는 것으로 공지된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않는 경우에, 화합물은 서로 근접한 시간에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여형으로 투여되는지 여부는 문제가 되지 않으며, 예를 들어 하나의 화합물은 국소적으로 투여될 수 있고, 또다른 화합물은 경구적으로 투여될 수 있다.
- [0483] 통상적으로, 치료가 가능한 치료 대상 종양에 대해서 활성을 갖는 어떠한 항신생물제라도 본 발명에서 암의 치료에 공동-투여될 수 있다. 상기 제제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 당업자는 약물 각각의 특징 및 연루된 암을 기초로 하여 어떤 제제의 조합물이 유용한 지 인식할 수 있을 것이다. 본 발명에서 유용한 전형적인 항신생물제에는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드와 같은 항미세관제(anti-microtubule agent); 백금 배위 복합체; 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠과 같은 알킬화제; 안트라사이클린, 악티노마이신 및 블레오마이신과 같은 항생제; 에피도도필로톡신과 같은 토포이소머라제 II 억제제; 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 안티-폴레이트 화합물과 같은 항대사물질; 캄프토테신과 같은 토포이소머라제 I 억제제; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아파토티스 촉진제 (proapoptotic agent); 및 세포 주기 신호전달 억제제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0484] 본 발명의 AKT 억제성 화합물과 조합하여 사용하거나 공동-투여되는 추가의 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 예는 화학요법제이다.
- [0485] 항미세관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M 또는 유사분열 기(phase) 중에 종양 세포의 미세관에 대해 활성인 기(phase) 특이적 제제이다. 항미세관제의 예로는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0486] 천연 공급원으로부터 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G₂/M 기에서 작용하는 기 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세관의 β-튜불린 서브유닛과 결합함으로써 이 단백질을 안정화시키는 것으로 여겨진다. 그 후, 단백질의 해리가 억제되어, 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 이어지는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예로는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0487] (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린과의 5β, 20-에폭시-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르인 파클리탁셀은 태평양 주목나무 탁수스 브레비폴리아 (*Taxus brevifolia*)로부터 분리된 천연 디테르펜 생성물이며, 주사용 용액인 탁솔(TAXOL®)로서 상업적으로 이용가능하

다. 이것은 테르펜의 탄산 군의 구성원이다. 이것은 1971년에 화학적 및 X-선 결정학적 방법에 의해서 그의 구조를 특성화한 와니 등에 의해서 최초로 단리되었다 (문헌 [Wani et al., J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971]). 그의 활성에 대한 한가지 메카니즘은 튜불린에 결합함으로써 암세포 성장을 억제하는 파클리탁셀의 능력에 관한 것이다 (문헌 [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)]; 문헌 [Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979)]; 문헌 [Kumar, J. Biol. Chem, 256:10435-10441 (1981)]). 몇몇의 파클리탁셀 유도체의 합성 및 항암 활성에 대한 검토는 다음을 참고로 한다: 문헌 [D.G.I. Kingston et al. Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp. 219-235].

[0488] 파클리탁셀은 미국에서 치료불응성 난소암의 치료 시의 임상적 사용을 위해서 (문헌 [Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991]; 문헌 [McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989]) 및 유방암의 치료를 위해서 (문헌 [Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991]) 승인되었다. 이것은 피부암 (문헌 [Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46]) 및 두경부암 (문헌 [Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990])의 신생물을 치료하기 위한 잠재적 후보이다. 이 화합물은 또한, 다낭성 신장 질환 (문헌 [Woo et al., Nature, 368:750, 1994]), 폐암 및 말라리아의 치료에 대한 잠재력을 나타낸다. 파클리탁셀에 의한 환자의 치료는 역시 농도 (50 nM) (문헌 [Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995]) 초과와 지속적인 투여와 연관된 골수 억제 (다중 세포 계대, 문헌 [Ignoff, R.J. et al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])를 초래한다.

[0489] (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린, N-tert-부틸 에스테르, 5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사히드록시-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트, 3수화물과의 13-에스테르인 도세탁셀은 주사용 용액인 탁소테르 (TAXOTERE®)로서 상업적으로 이용가능하다. 도세탁셀은 유방암의 치료에 처방된다. 도세탁셀은 유럽 주목나무의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체인 10-테아세틸-바카틴 III을 사용하여 제조된 상기의 파클리탁셀의 반합성 유도체이다. 도세탁셀의 용량 제한적 독성은 호중구감소증이다.

[0490] 빈카 알칼로이드는 빈카 식물 (periwinkle plant)로부터 유래된 기 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기의 M 기 (유사분열)에 작용한다. 따라서, 결합된 튜불린 분자는 미세관에 중합될 수 없다. 유사분열은 중지되어 세포 사멸로 이어지는 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예로는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0491] 빈카류코블라스틴 술페이트인 빈블라스틴은 주사용 용액인 벨반 (VELBAN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 비록 이것은 다양한 충실성 종양의 부차적인 요법으로서의 처방이 가능하지만, 이것은 주로 고환암, 및 호지킨 질환 및 림프구성 및 조직구성 림프종을 비롯한 다양한 림프종의 치료에 처방된다. 골수억제가 빈블라스틴의 용량 제한적 부작용이다.

[0492] 빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 술페이트인 빈크리스틴은 주사용 용액인 온코빈 (ONCOVIN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료를 위해서 처방되며, 또한 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종에 대한 치료 요법에서의 용도도 발견되었다. 탈모증 및 신경학적 작용은 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이며, 그보다 덜한 정도로 골수억제 및 위장 점막염 작용이 발생한다.

[0493] 비노렐빈 타르트레이트의 주사용 용액 (나벨빈 (NAVELBINE®))으로서 상업적으로 이용가능한 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R*,R*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]인 비노렐빈은 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 충실성 종양, 특히 비-소세포 폐암, 진행성 유방암, 및 호르몬 치료 불응성 전립선암의 치료에 단일 제제로서, 또는 시스플라틴과 같은 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제가 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.

[0494] 백금 배위 복합체는 DNA와 상호작용하는 기 비특이적 항암제이다. 백금 복합체는 종양 세포에 들어가서 수화되어 DNA와 스트랜드-간 및 스트랜드-내 교차결합을 형성하여 종양에 대한 유해한 생물학적 효과를 유도한다. 백금 배위 복합체의 예로는 시스플라틴 및 카르보플라틴이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0495] 시스-디아민디클로로백금인 시스플라틴은 주사용 용액인 플라티놀 (PLATINOL®)로서 상업적으로 이용가능하다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암, 및 진행성 방광암의 치료에 처방된다. 시스플라틴의 주된 용량 제한적 부작용은 수화 및 이뇨에 의해 조절될 수 있는 신장독성, 및 이독성 (ototoxicity)이다.

[0496] 백금, 디아민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2)-0,0']인 카르보플라틴은 주사용 용액인 파라플라틴 (PARAPLATIN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 카르보플라틴은 주로 진행성 난소암의 치료에 주요 및 부차적

인 치료에 처방된다. 골수 억제제는 카르보플라틴의 용량 제한적 독성이다.

- [0497] 알킬화제는 기 비특이적 항암제 및 강력한 친전자체이다. 통상적으로, 알킬화제는 알킬화에 의해 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실, 및 이미다졸 기와 같은 DNA 분자의 친핵성 부위를 통해 DNA에 대한 공유 결합을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 붕괴시켜 세포 사멸을 유도한다. 알킬화제의 예로는 시클로포스파마이드, 멜팔란 및 클로람부실과 같은 질소 머스타드; 부술판과 같은 알킬술포네이트; 카르무스틴과 같은 니트로소우레아; 및 다카르바진과 같은 트리아젠이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0498] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사아자포스포린 2-옥시드 1수화물인 시클로포스파마이드는 주사용 용액 또는 정제인 시톡산(CYTOXAN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 시클로포스파마이드는 악성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 탈모증, 오심, 구토 및 백혈구감소증이 시클로포스파마이드의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0499] 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌인 멜팔란은 주사용 용액 또는 정제인 알케란(ALKERAN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 비-절제성 상피암의 임시 치료를 위해서 처방된다. 골수 억제제가 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0500] 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산인 클로람부실은 류케란(LEUKERAN®) 정제로서 상업적으로 이용가능하다. 클로람부실은 만성 림프성 백혈병, 및 림프육종, 거대 여포성 림프종 및 호지킨 질환과 같은 악성 림프종의 임시 치료를 위해 처방된다. 골수 억제제가 클로람부실의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0501] 1,4-부탄디올 디메탄술포네이트인 부술판은 마일레란(MYLERAN®) 정제로서 상업적으로 이용가능하다. 부술판은 만성 골수성 백혈병의 임시 치료를 위해 처방된다. 골수 억제제가 부술판의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0502] 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아인 카르무스틴은 동결건조된 물질의 단일 바이알인 BiCNU®로서 상업적으로 이용가능하다. 카르무스틴은 뇌종양, 다발성 골수종, 호지킨 질환 및 비-호지킨 림프종에 대한 단일 제제로서, 또는 여타 제제와 조합하여 임시 치료를 위해 처방된다. 지연된 골수억제가 카르무스틴의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0503] 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사아미드인 다카르바진은 물질의 단일 바이알인 DTIC-돔(DTIC-Dome®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료를 위해서, 그리고 여타 제제와 조합하여 호지킨 질환의 부차적인 치료를 위해서 처방된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 다카르바진의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0504] 항생물질 항신생물제는 DNA와 결합하거나 그에 삽입되는 기 비특이적 제제이다. 통상적으로, 이러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 스트랜드 파괴를 유도하며, 이것은 핵산의 통상적인 기능을 붕괴시켜 세포 사멸을 유도한다. 항생물질 항신생물제의 예로는 닥티노마이신과 같은 악티노마이신, 다우노루비신 및 독소루비신과 같은 안트라사이클린, 및 블레오마이신이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0505] 악티노마이신 D로도 공지되어 있는 닥티노마이신은 주사용 형태인 코스메젠(COSMEGEN®)으로 상업적으로 이용가능하다. 닥티노마이신은 윌름 종양(Wilm's tumor) 및 횡문근육종의 치료를 위해서 처방된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 닥티노마이신의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0506] (8S-시스)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-릭소헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 히드로클로라이드인 다우노루비신은 리포솜성 주사용 형태인 다우녹숨(DAUNOXOME®)으로서, 또는 주사제인 세루비딘(CERUBIDINE®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 다우노루비신은 급성 비림프구성 백혈병 및 진행성 HIV 연관된 카포시 육종의 치료 시에 차도를 유도하기 위해서 처방된다. 골수억제가 다우노루비신의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0507] (8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-릭소헥소피라노실)옥시]-8-글리콜릴, 7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 히드로클로라이드인 독소루비신은 주사용 형태인 루벅스(RUBEX®) 또는 아드리아마이신 RDF(ADRIAMYCIN RDF®)로서 상업적으로 이용가능하다. 독소루비신은 주로 급성 림프모세포성 백혈병 및 급성 골수모세포성 백혈병의 치료를 위해서 처방되나, 또한 몇몇의 충실성 종양 및 림프종의 치료에도 유용한 성분이다. 골수억제가 독소루비신의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0508] 스트렙토마이세스 버티실루스(*Streptomyces verticillus*)의 균주로부터 분리된 세포독성 글리코펩티드 항생물질의 혼합물인 블레오마이신은 블레노산(BLENOXANE®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 블레오마이신은 단일 제제로서 또는 여타 제제와 조합하여 편평세포암, 림프종 및 고환암의 임시 치료제로서 처방된다. 폐 및 피부

독성이 블레오마이신의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.

- [0509] 토포이소머라제 II 억제제에는 에피도도필로톡신이 포함되나, 이것으로 제한되지는 않는다.
- [0510] 에피도도필로톡신은 맨드레이크(mandrake) 식물로부터 유래된 기 특이적 항신생물제이다. 에피도도필로톡신은 통상적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 3중 복합체를 형성하여 DNA 스트랜드 파괴를 초래함으로써 세포 주기의 S 및 G₂ 기에서 세포에 영향을 미친다. 스트랜드 파괴물이 축적되어 세포 사멸이 일어난다. 에피도도필로톡신의 예로는 에토포시드 및 테니포시드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0511] 4'-데메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리덴-β-D-글루코피라노시드]인 에토포시드는 주사용 용액 또는 캡슐인 베페시드(VePESID®)로서 상업적으로 이용가능하며, 통상적으로 VP-16으로 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비-소세포 폐암의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제가 에토포시드의 가장 흔한 부작용이다. 백혈구감소증의 발생률이 혈소판감소증보다 더 심각한 경향이 있다.
- [0512] 4'-데메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리덴-β-D-글루코피라노시드]인 테니포시드는 주사용 용액인 부몬(VUMON®)으로 상업적으로 이용가능하며, 통상적으로 VM-26으로 공지되어 있다. 테니포시드는 소아의 급성 백혈병의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제가 테니포시드의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다. 테니포시드는 백혈구감소증 및 혈소판감소증 둘 다를 유도할 수 있다.
- [0513] 항대사물질 항신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제함으로써 DNA 합성을 제한하여 세포 주기의 S 기 (DNA 합성)에 작용하는 기 특이적 항신생물제이다. 따라서, S 기가 진행되지 않고, 세포 사멸이 일어난다. 항대사물질 항신생물제의 예로는 플루오로우라실, 메토타렉세이트, 시타라빈, 머캅토피린, 티오구아닌 및 젬시타빈이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0514] 5-플루오로-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온인 5-플루오로우라실은 플루오로우라실로 상업적으로 이용가능하다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제를 유도하고, 또한 RNA 및 DNA 둘 다로 혼입된다. 결과는 일반적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방암, 결장암, 직장암, 위암 및 췌장암을 치료하는데 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제 및 점막염이 5-플루오로우라실의 용량 제한적 부작용이다. 여타 플루오로피리미딘 유사체에는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록스우리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트가 포함된다.
- [0515] 4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2-(1H)-피리미딘논인 시타라빈은 사이토사르-유(CYTOSAR-U®)로서 상업적으로 이용가능하며, 통상적으로 Ara-C로 공지되어 있다. 시타라빈은 성장하는 DNA 채 내에 시타라빈을 말단 혼입 시킴으로써 DNA 채 연장을 억제하여 S-기에서 세포 기 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 여타 시티딘 유사체에는 5-아자 시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘(젬시타빈)이 포함된다. 시타라빈은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 점막염을 유도한다.
- [0516] 1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 1수화물인 머캅토피린은 퓨린톨(PURINETHOL®)로서 상업적으로 이용가능하다. 머캅토피린은 아직 특정화되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 머캅토피린은 급성 백혈병의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제 및 위장 점막염이 고용량에서 머캅토피린의 예상되는 부작용이다. 유용한 머캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0517] 2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온인 티오구아닌은 타블로이드(TABLOID®)로서 상업적으로 이용가능하다. 티오구아닌은 아직 특정화되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 티오구아닌 투여의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다. 그러나, 위장 부작용이 나타나며, 용량 제한적일 수 있다. 여타 퓨린 유사체에는 펜토스타틴이 포함된다.
- [0518] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체)인 젬시타빈은 젬자르(GEMZAR®)로서 상업적으로 이용가능하다. 젬시타빈은 G1/S 경계를 통한 세포의 진행을 차단함으로써 S-기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 젬시타빈은 시스플라틴과 조합하여 국소적으로 진행된 비-소세포 폐암의 치료에, 단독으로 국소적으로 진행된 췌장암의 치료에 처방된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 젬시타빈 투여의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0519] N-[4[[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산인 메토타렉세이트는 메토타렉세이트 나

트롬으로서 상업적으로 이용가능하다. 메토티렉세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 필요한 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S-기에서 특이적으로 세포 기 효과를 나타낸다. 메토티렉세이트는 용모막암, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방암, 두경부암, 난소암 및 방광암의 치료에 단일 제제로서, 또는 여타 화학요법제와 조합하여 처방된다. 골수억제 (백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈) 및 점막염이 메토티렉세이트 투여의 예상되는 부작용이다.

[0520] 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 비롯한 캄프토테신은 토포이소머라제 I 억제제로서 이용가능하거나, 개발 중에 있다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련되는 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예로는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸피페라진-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학적 형태가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

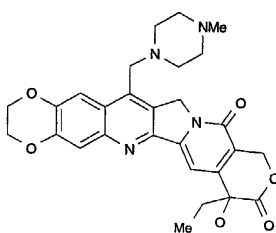
[0521] (4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노)카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드인 이리노테칸 HCl은 주사용 용액 캄프토사르(CAMPTOSAR®)로서 상업적으로 이용가능하다.

[0522] 이리노테칸은 그의 활성 대사물질 SN-38과 함께 토포이소머라제 I-DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I:DNA:이리노테칸 또는 SN-38 3중 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해서 초래된 회복할 수 없는 2중 스트랜드 파괴의 결과로 나타난다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료를 위해서 처방된다. 이리노테칸 HCl의 용량 제한적 부작용은 호중구감소증을 비롯한 골수억제, 및 설사를 비롯한 GI 작용이다.

[0523] (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드인 토포테칸 HCl은 주사용 용액 하이캄틴(HYCAMTIN®)으로서 상업적으로 이용가능하다. 토포테칸은 토포이소머라제 I-DNA 복합체에 결합하며, DNA 분자의 비틀림 변형 (torsional strain)에 대한 반응으로 토포이소머라제 I에 의해 유발된 단일 스트랜드 파괴의 재연결(religation)을 방지하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소암 및 소세포 폐암의 전이성 암의 부차적인 치료를 위해서 처방된다. 토포테칸 HCl의 용량 제한적 부작용은 골수억제, 주로 호중구감소증이다.

[0524] 또한, 중요한 것은 라세미 혼합물 (R,S) 형태 뿐만 아니라 R 및 S 거울상이성질체를 포함하는 것으로, 현재 개발 중에 있는 화학명 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R,S)-캄프토테신 (라세미 혼합물), 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R)-캄프토테신 (R 거울상이성질체) 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신 (S 거울상이성질체)으로 공지되어 있는 하기 화학식 A의 캄프토테신 유도체이다:

[0525] <화학식 A>



[0526]

[0527] 상기 화합물 및 관련 화합물은 제조 방법을 포함하여 미국 특허 제6,063,923호; 제5,342,947호; 제5,559,235호; 제5,491,237호 및 계류중인 미국 특허출원 제08/977,217호(1997년 11월 24일 출원됨)에 기재되어 있다.

[0528] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장의 결여 사이에 관계가 있는 암을 치료하는데 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예로는 소아에게서 악성 림프종 및 급성 백혈병의 치료에 유용한 프레드니손 및 프레드니솔론과 같은 부신피질스테로이드; 부신피질암, 및 에스트로겐 수용체를 함유하는 호르몬 의존성 유방암의 치료에 유용한 아미노글루테타미드, 및 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 엑세메스테인과 같은 여타 아로마타제 억제제; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막암의 치료에 유용한 메제스트롤 아세테이트와 같은 프로게스테린; 전립선암 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용한 에스트로겐, 안드로겐, 및 항-안드로겐, 예를 들어 플루타미드, nil루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 피나스테리드 및 두타스테리드와 같은 5 α -리덕타제; 호르몬 의존성 유방암 및 여타 민감한 암의 치료에 유용한 항-에스트로겐제, 예를 들어 타모시펜, 토레미펜, 팔록시펜, 드롤록시펜, 요오독시펜, 및 미국 특허 제5,681,835호,

제5,877,219호 및 제6,207,716호에 기재된 것과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMS); 및 전립선암을 치료하기 위한 황체 호르몬 (LH) 및/또는 난포 자극 호르몬 (FSH)의 방출을 자극하는 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어 고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드와 같은 LHRH 효능제 및 길항제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0529] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학적 과정을 차단하거나 억제하는 억제제이다. 본원에 사용된 이러한 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에 유용한 신호 전달 억제제에는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3-키나제, 마이오-이노시톨 신호전달, 및 Ras 종양유전자의 억제제가 포함된다.

[0530] 몇몇 단백질 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하는 다양한 단백질 내의 특정한 티로실 잔기의 인산화를 촉진시킨다. 이러한 단백질 티로신 키나제는 수용체 또는 비-수용체 키나제로 넓게 분류될 수 있다.

[0531] 수용체 티로신 키나제는 세포의 리간드 결합 도메인, 막통과 도메인, 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막통과 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하며, 일반적으로 성장 인자 수용체라 불린다. 예를 들어, 과발현 또는 돌연변이에 의한 이들 키나제 대부분의 부적절하거나 조절되지 않은 활성화, 즉 비정상적인 키나제 성장 인자 수용체 활성화는 조절되지 않은 세포 성장을 초래하는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 키나제의 비정상적인 활성화는 악성 조직 성장과 연계된다. 따라서, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있다. 성장 인자 수용체에는, 예를 들어 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 면역글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 콜로니 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원-종양유전자가 포함된다. 성장 수용체의 몇몇 억제제는 개발 중에 있으며, 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티-센스 올리고뉴클레오타이드가 포함된다. 성장 인자 수용체 기능을 억제하는 성장 인자 수용체 및 제제는, 예를 들어 문헌 [Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818]; 문헌 [Shawver et al., DDT Vol 2, No. 2 February 1997]; 및 문헌 [Lofts, F.J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0532] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는 비-수용체 티로신 키나제라 부른다. 항암 약물의 표적이거나 잠재적인 표적으로 본 발명에서 사용하기 위한 비-수용체 티로신 키나제에는 cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (병소 유착 키나제 (Focal adhesion kinase)), 브루톤스(Brutons) 티로신 키나제, 및 Bcr-Abl이 포함된다. 비-수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 이러한 비-수용체 키나제 및 제제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5):465-80]; 및 문헌 [Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15:371-404]에 기재되어 있다.

[0533] SH2/SH3 도메인 차단제는 PI3-K p85 서브유닛, Src 군 키나제, 어댑터 분자 (adaptor molecule) (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP를 포함하는 다양한 효소 또는 어댑터 단백질에서 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 파괴시키는 제제이다. 항암 약물에 대한 표적으로서의 SH2/SH3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.

[0534] MAP 키나제 캐스케이드(cascade) 차단제를 포함하는 세린/트레오닌 키나제의 억제제에는 Raf 키나제 (rafk), 미토젠 또는 세포의 조절 키나제 (MEK), 및 세포의 조절 키나제 (ERK)의 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 입실론, 뮤, 람다, 이오타, 제타), IKK 키나제 군 (IKKa, IKKb), PKB 군 키나제, akt 키나제 군 구성원, 및 TGF 베타 수용체 키나제의 차단제를 포함하는 단백질 키나제 C 군 구성원 차단제가 포함된다. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 그의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803]; 문헌 [Brodth, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107]; 문헌 [Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64]; 문헌 [Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27]; 문헌 [Lackey, K. et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226]; 미국 특허 제6,268,391호; 및 문헌 [Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52]에 기재되어 있다.

[0535] PI3-키나제, ATM, DNA-PK 및 Ku의 차단제를 포함하는 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 군 구성원의 억제제 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 이러한 키나제는 문헌 [Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8]; 문헌 [Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308]; 문헌 [Jackson, S.P.

(1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8]; 및 문헌 [Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545]에 논의되어 있다.

[0536] 또한, 본 발명에서 중요한 것은 포스포리파제 C 차단제 및 마이오이노시톨 유사체와 같은 마이오-이노시톨 신호 전달 억제제이다. 이러한 신호 억제제는 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0537] 신호 전달 경로 억제제의 또다른 군은 Ras 종양유전자의 억제제이다. 이러한 억제제에는 파르네실 트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임 및 면역요법제가 포함된다. 이러한 억제제는 야생형 돌연변이체 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단함으로써 항증식제로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. Ras 종양유전자 억제제는 문헌 [Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8]; 문헌 [Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9(2) 99-102]; 및 문헌 [Biochim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.

[0538] 상기 언급된 바와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제도 또한 신호 전달 억제제로 작용할 수 있다. 신호 전달 경로 억제제의 이러한 군은 수용체 티로신 키나제의 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 인간화된 항체, 예를 들어, 임클론(Imclone) C225 EGFR 특이적 항체 (참조: 문헌 [Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286]); 헤르셉틴(Herceptin®) erbB2 항체 (참조: 문헌 [Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183]); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (참조: 문헌 [Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124])의 사용을 포함한다.

[0539] 비-수용체 키나제 혈관신생 억제제도 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 혈관신생 관련 VEGFR 및 TIE2의 억제제는 신호 전달 억제제와 관련하여 상기에 거론하였다 (두 수용체는 모두 수용체 티로신 키나제이다). 혈관신생은 일반적으로 erbB2/EGFR 신호전달과 연관되는데, 이는 erbB2 및 EGFR의 억제제가 혈관신생, 주로는 VEGF 발현을 억제하는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 따라서, 비-수용체 티로신 키나제 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, VEGFR (수용체 티로신 키나제)을 인식하지 않지만 리간드에 결합하는 항-VEGF 항체; 혈관신생을 억제할 수 있는 인테그린 (알파_v, 베타₃)의 소분자 억제제; 엔도스타틴 및 안지오스타틴 (비-RTK)도 또한, 본원에 개시된 화합물과 조합하여 유용하다는 것을 보여줄 수 있다 (참조: 문헌 [Bruns CJ et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935]; 문헌 [Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253]; 문헌 [Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469]).

[0540] 면역치료 요법에서 사용된 제제도 또한 화학식 I의 화합물과 조합하여 유용할 수 있다. 여기에는 면역 반응을 발생시키는 다수의 면역학적 방법이 있다. 이들 방법은 일반적으로 종양 백신접종의 분야이다. 면역학적 접근 방법의 효능은 소분자 억제제를 사용한 신호전달 경로의 조합 억제를 통해서 크게 증진될 수 있다. erbB2/EGFR에 대한 면역학적/종양 백신 접근방법에 대한 검토는 문헌 [Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576]; 및 문헌 [Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971]에서 발견된다.

[0541] 아파토시스촉진성 요법에서 사용된 제제 (예를 들어, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오타이드)도 또한 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 단백질의 Bcl-2 군의 구성원은 아파토시스를 차단한다. 따라서, bcl-2의 상향조절은 화학적 저항성과 연관된다. 연구에서 표피 성장 인자 (EGF)가 bcl-2 군 (즉, mcl-1)의 항-아파토시스 구성원을 자극하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 종양에서 bcl-2의 발현을 하향조절하도록 디자인된 방법은 임상적 이점을 나타내었으며, 현재 II/III 상 실험 중에 있는 이것은, 젠타(Genta's) G3139 bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. bcl-2에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 방법을 사용하는 이러한 아파토시스촉진성 방법은 문헌 [Water JS et al. (2000) J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823]; 및 문헌 [Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79]에 논의되어 있다.

[0542] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 조절에 관여하는 분자를 억제한다. 사이클린 의존성 키나제 (CDK)로 불리는 단백질 키나제 군, 및 이들과 사이클린으로 불리는 단백질의 군과의 상호작용은 진행성 세포 주기를 통한 진행을 조절한다. 다양한 사이클린/CDK 복합체의 공조된 활성화 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상적인 진행에 필수적이다. 세포 주기 신호전달의 몇몇 억제제가 개발 중에 있다. 예를 들어, CDK2, CDK4 및 CDK6을 포함하는 사이클린 의존성 키나제 및 이들에 대한 억제제의 예는, 예를 들어 문헌 [Rosania et al, Exp. Opin.

Ther. Patents (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.

- [0543] 한 실시양태에서, 본 발명의 암 치료 방법에는, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항미세관제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아파토키프스 촉진제 및 세포 주기 신호전달 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 것과 같은 하나 이상의 항신생물제의 공동-투여가 포함된다.
- [0544] 본 발명의 제약상 활성 화합물은 AKT 억제제로서 활성이 있기 때문에, 이들은 암 및 관절염을 치료하는데 치료적 유용성을 나타낸다.
- [0545] 적합하게는, 본 발명은 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 반나얀-조나나 증후군, 코우텐 질환, 레미트-두클로스 질환, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근육종, 뇌실막 세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암, 림프모세포성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모세포성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모세포성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거대모세포성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대핵세포 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모세포성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 여성 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협측암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택된 암을 치료하거나 그의 중증도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0546] 적합하게는, 본 발명은 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 반나얀-조나나 증후군, 코우텐 질환, 레미트-두클로스 질환, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종 및 갑상선암으로부터 선택된 암을 치료하거나 그의 중증도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0547] 적합하게는, 본 발명은 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택된 암을 치료하거나 그의 중증도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0548] His-태그(tagged) AKT1 (aa 136-480)의 분리 및 정제
- [0549] His-태그 AKT1 (aa 136-480)을 발현하는 곤충 세포를 폴리트론을 사용하여 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 20 mM 이미다졸; pH 7.5에 용해시켰다 (5 ml 용해 완충액/g 세포). 세포 파편은 28,000×g에서 30분 동안 원심분리함으로써 제거하였다. 상등액을 4.5-μm 필터를 통해 여과한 다음에, 용해 완충액으로 사전-평형화시킨 니켈-킬레이트 컬럼 상에 로딩시켰다. 컬럼을 5 컬럼 용적 (column volumes; CV)의 용해 완충액으로 세척한 다음에 5 CV의 20% 완충액 B로 세척하였으며, 여기에서 완충액 B는 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM 이미다졸; pH 7.5이다. His-태그 AKT1 (aa 136-480)을 20-100% 선형 구배의 완충액 B (10 CV)로 용출시켰다. His-태그 AKT1 (aa 136-480) 용출 분획물을 모아서 완충액 C로 3배 희석하였으며, 여기에서 완충액 C는 25 mM HEPES, pH 7.5이다. 그 후, 샘플을 완충액 C로 사전-평형화시킨 Q-세파로즈 HP 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 컬럼을 5 CV의 완충액 C로 세척한 다음에 5 CV의 10% D, 5 CV의 20% D, 5 CV의 30% D, 5 CV의 50% D 및 5 CV의 100% D로 단계적 용출시켰으며, 여기에서 완충액 D는 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl; pH 7.5이다. His-태그 AKT1 (aa 136-480) 함유 분획물을 모아서 10-kDa 분자량 컷오프 농축기 (cutoff concentrator)에서 농축시켰다. His-태그 AKT1 (aa 136-480)을 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 1 mM DTT; pH 7.5로 사전-평형화시킨 슈퍼덱스(Superdex) 75 겔 여과 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. His-태그 AKT1 (aa 136-480) 분획물을 SDS-PAGE 및 질량 분광법을 사용하여 검사하였다. 단백질을 모아서 농축시키고, -80℃에서 동결시켰다.
- [0550] His-태그 AKT2 (aa 138-481) 및 His-태그 AKT3 (aa 135-479)을 유사한 방식으로 분리 및 정제하였다.
- [0551] His-태그 AKT 효소 분석
- [0552] 본 발명의 화합물을 기질 인산화 분석으로 AKT 1, 2 및 3 단백질을 세린 키나제 억제 활성에 대해서 시험하였다. 이 분석은 펩티드 기질의 세린 인산화를 억제하는 소분자 유기 화합물의 능력을 검사하는 것이다. 기질 인산화 분석은 AKT 1, 2 또는 3의 촉매 도메인을 사용한다. AKT 1, 2 또는 3은 또한 업스테이트 유에스에이 인코포레이티드(Upstate USA, Inc.)로부터 상업적으로 이용가능하다. 이 방법은 ATP로부터 비오틴화된 합성 펩티드 서열 번호 1 (비오틴-ahx-ARKRERAYSFGHHA-아미드)의 세린 잔기 상으로의 감마-포스페이트의 전이를 촉진시키는

단리된 효소의 능력을 측정한다. 기질 인산화는 다음의 절차에 의해서 검출되었다:

- [0553] 분석은 384웰 U-바닥 백색 플레이트 내에서 수행하였다. 10 nM의 활성화된 AKT 효소를 100% DMSO 중에 50 mM MOPS, pH 7.5, 20 mM MgCl₂, 4 μM ATP, 8 μM 펩티드, 0.04 μCi [³³P] ATP/웰, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT 및 1 μl의 시험 화합물을 함유하는 20 μl의 분석 용적으로 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 50 μl의 SPA 비드 믹스 (bead mix) (Mg²⁺ 및 Ca²⁺가 없는 돌베코의 PBS, 0.1% 트리톤 X-100, 5 mM EDTA, 50 μM ATP, 2.5 mg/ml 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드)를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 플레이트를 밀봉하고, 비드를 밤새 가라앉힌 다음에, 플레이트를 팩커드 톱카운트 마이크로플레이트 섬광계수기(Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (팩커드 인스트루먼트 코퍼레이션(Packard Instrument Co.; 미국 코넥티컷주 메리덴 소재)))에서 계수하였다.
- [0554] 용량 반응에 대한 데이터는 화합물의 농도에 대한 데이터 감소식 $100 \times (U1 - C2) / (C1 - C2)$ 에 의해서 계산하여 대조군에 대한 %로서 도시하였으며, 여기에서 U는 미지의 값이고, C1은 DMSO에 대해서 수득된 평균 대조군 값이며, C2는 0.1 M EDTA에 대해 수득된 평균 대조군 값이다. 데이터는 $y = ((V_{max} \times x) / (K + x))$ 로 표시되는 곡선으로 대입시키며, 여기에서 V_{max}는 상한 점근값이고, K는 IC₅₀이다.
- [0555] 전장(full-length) 인간 (FL) AKT1의 클로닝:
- [0556] 전장 인간 AKT1 유전자를 5' 프라이머: 서열 번호 2 5' TATATAGGATCCATGAGCGACGTGGC 3' 및 3' 프라이머: 서열 번호 3 AAATTCTCGAGTCAGGCCGTGCTGCTGG 3'를 사용하여 미리스틸화-AKT1-ER을 함유하는 플라스미드 (Rober T. Abraham (MTA 하의 듀크 대학(Duke University)))으로부터 기증됨; 문헌 [Klippel et al., in Molecular and Cellular Biology 1998 Volume 18, p. 5699]에 기재됨)로부터 PCR에 의해서 증폭시켰다. 5' 프라이머는 BamHI 부위를 포함하였고, 3' 프라이머는 클로닝 목적으로 XhoI 부위를 포함하였다. 생성된 PCR 생성물을 BamHI/XhoI 단편으로서 pcDNA3 내에 서브클로닝하였다. 시스테인²⁵에 대해 코딩한 서열 (TGC)에서의 돌연변이는 퀵체인지 부위 지시된 돌연변이 유발 키트 (QuikChange® Site Directed Mutagenesis Kit; 스트라타진(Stratagene))를 사용한 부위-지시된 돌연변이 유발에 의해 아르기닌²⁵에 대해 코딩한 야생형 AKT1 서열 (CGC)로 전환되었다. AKT1 돌연변이 유발성 프라이머: 서열 번호 4 5' ACCTGGCGGCCACGCTACTTCCTCC 3' 및 선별 프라이머: 서열 번호 5 5' CTCGAGCATGCAACTAGAGGGCC 3' (pcDNA3의 다중 클로닝 부위에서 XbaI 부위를 파괴하도록 디자인됨)를 제조업자의 제안에 따라 사용하였다. 발현/정제 목적으로, AKT1을 BamHI/XhoI 단편으로 단리하여 pFastbachTb (인비트로젠(Invitrogen))의 BamHI/XhoI 부위에 클로닝하였다.
- [0557] FL 인간 AKT1의 발현:
- [0558] 발현은 인비트로젠으로부터의 BAC-to-BAC 바칼로바이러스 발현 시스템 (카탈로그 # 10359-016)을 사용하여 수행하였다. 요약하면, 1) cDNA를 FastBac 벡터로부터 백미드(bacmid) DNA 내로 전이시키고, 2) 백미드 DNA를 단리하여 Sf9 곤충 세포를 형질감염시키기 위해서 사용하고, 3) Sf9 세포 내에서 바이러스를 생성시키고, 4) 이 바이러스로 T. ni 세포를 감염시키고 정제를 위해서 보내었다.
- [0559] FL 인간 AKT1의 정제:
- [0560] 전장 AKT1의 정제를 위해서, 130 g의 sf9 세포 (뱃치 # 41646W02)를 25 mM HEPES, 100 mM NaCl 및 20 mM 이미다졸을 함유하는 용해 완충액 (완충액 A, 1 L, pH 7.5) 내에 재현탁시켰다. 세포 용해는 아베스틴(Avestin)에 의해 수행하였다 (15K-20K psi에서 2회 통과). 세포 파편을 1시간 동안 16K rpm에서 원심분리함으로써 제거하고, 상등액을 4℃에서 밤새 10 ml 니켈 세파로즈 HP 비드에 뱃치 결합시켰다. 그 후, 비드를 컬럼에 옮기고, 결합된 물질을 완충액 B (25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM 이미다졸, pH 7.5)로 용출시켰다. AKT 용출 분획물을 모아서 완충액 C (25 mM HEPES, 5 mM DTT; pH 7.5)를 사용하여 3배 희석하였다. 샘플을 여과하고, 완충액 C로 사전-평형화시킨 10 ml Q-HP 컬럼 상에서 2 ml/분으로 크로마토그래피하였다.
- [0561] Q-HP 컬럼을 3 컬럼 용적 (CV)의 완충액 C로 세척한 다음에, 5 CV의 10% D, 5 CV의 20% D, 5 CV의 30% D, 5 CV의 50% D 및 5 CV의 100% D로 단계적으로 용출시켰으며, 여기에서 완충액 D는 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7.5이다. 5 ml의 분획물을 수집하였다. AKT 함유 분획물을 모아서 5 ml로 농축시켰다. 다음에, 단백질을 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7.5로 사전-평형화시킨 120 ml 슈퍼텍스 75 사이징 컬럼에 로딩시켰다. 2.5 ml의 분획물을 수집하였다.
- [0562] AKT1 용출 분획물을 모아서 분취하고 (1 ml), -80℃에서 저장하였다. 질량 분광법 및 SDS-PAGE 분석을 사용하

여 정제된 전장 AKT1의 순도 및 실체를 확인하였다.

[0563] 전장 AKT2 및 전장 AKT3을 유사한 방식으로 클로닝, 발현 및 정제하였다.

[0564] AKT 효소 분석

[0565] 본 발명의 화합물을 기질 인산화 분석으로 AKT 1, 2 및 3 단백질 세린 키나제 억제 활성화에 대해서 시험하였다. 이 분석은 펩티드 기질의 세린 인산화를 억제하는 소분자 유기 화합물의 능력을 검사하는 것이다. 기질 인산화 분석은 AKT 1, 2 또는 3의 촉매 도메인을 사용한다. AKT 1, 2 및 3은 또한 업스테이트 유에스에이 인코포레이티드로부터 상업적으로 구입가능하다. 이 방법은 ATP로부터 비오틴화된 합성 펩티드 서열 번호 1 (비오틴-ahx-ARKRERAYSFGHHA-아미드)의 세린 잔기 상으로의 감마-포스페이트의 전이를 촉진시키는 단리된 효소의 능력을 측정한다. 기질 인산화는 다음의 절차에 의해서 검출되었다:

[0566] 분석은 384웰 U-바닥 백색 플레이트 내에서 수행하였다. 10 nM의 활성화된 AKT 효소를 100% DMSO 중에 50 mM MOPS, pH 7.5, 20 mM MgCl₂, 4 μM ATP, 8 μM 펩티드, 0.04 μCi [g-³³P] ATP/웰, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT 및 1 μl의 시험 화합물을 함유하는 20 μl의 분석 용적으로 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 50 μl의 SPA 비드 믹스 (Mg²⁺ 및 Ca²⁺가 없는 둘베코의 PBS, 0.1% 트리톤 X-100, 5 mM EDTA, 50 μM ATP, 2.5 mg/ml 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드)를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 플레이트를 밀봉하고, 비드를 밤새 가라앉힌 다음에, 플레이트를 팩커드 톱카운트 마이크로플레이트 섬광계수기 (팩커드 인스트루먼트 코퍼레이션(미국 코넥티컷주 메리텐 소재))에서 계수하였다.

[0567] 용량 반응에 대한 데이터는 화합물의 농도에 대한 데이터 감소식 $100 \cdot (U_1 - C_2) / (C_1 - C_2)$ 에 의해서 계산하여 대조군에 대한 %로서 도시하였으며, 여기에서 U는 미지의 값이고, C₁은 DMSO에 대해서 수득된 평균 대조군 값이며, C₂는 0.1 M EDTA에 대해 수득된 평균 대조군 값이다. 데이터는 $y = ((V_{max} \cdot x) / (K + x))$ 로 표시되는 곡선으로 대입시키며, 여기에서 V_{max}는 상한 점근값이고, K는 IC₅₀이다.

[0568] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 상기 분석에서 AKT1, AKT2 및 AKT3에 대한 활성화에 대해 시험하였다.

[0569] 실시예 화합물의 대부분은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 ≥ 5.9 ; 전장 AKT2에 대해 ≥ 5.0 ; 전장 AKT3에 대해 ≥ 5.0 의 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0570] 실시예 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 및 259의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 ≥ 8.6 ; 전장 AKT2에 대해 ≥ 7.5 의 pIC₅₀ 값을 나타내었다. 실시예 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 및 259의 화합물의 대부분은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT3에 대해 ≥ 7.6 의 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0571] 실시예 96의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 9.0과 동일한; 전장 AKT2에 대해 8.0과 동일한; 전장 AKT3에 대해 8.8과 동일한 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0572] 실시예 137의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 9.0과 동일한; 전장 AKT2에 대해 7.8과 동일한; 전장 AKT3에 대해 8.4와 동일한 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0573] 실시예 224의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 8.7과 동일한; 전장 AKT2에 대해 7.8과 동일한 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0574] 실시예 161의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 8.8과 동일한; 전장 AKT2에 대해 7.5와 동일한; 전장 AKT3에 대해 7.6과 동일한 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0575] 실시예 222의 화합물은 일반적으로 상기 AKT 효소 분석법에 따라 시험하였고, 한번 이상의 실험적 수행에서 전장 AKT1에 대해 8.8과 동일한; 전장 AKT2에 대해 7.9와 동일한; 전장 AKT3에 대해 8.5와 동일한 pIC₅₀ 값을 나타내었다.

[0576] 상기 데이터에서, pIC₅₀은 $-\log(\text{IC}_{50})$ (여기서, IC₅₀ 값은 몰농도 단위로 나타냄)으로 정의한다.

- [0577] 본 발명의 범주 내의 제약상 활성 화합물은 이것이 필요한 포유동물, 특히 인간에게서 Akt 억제제로서 유용하다.
- [0578] 따라서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 암, 관절염, 및 Akt 억제가 필요한 여타 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물은 또한, Akt 억제제로서 작용하는 그들의 입증된 능력으로 인하여 상기 언급된 질환 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 약물은 정맥내, 근육내, 경구, 피하, 피내 및 비경구를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 임의의 통상적인 투여 경로에 의해 이것이 필요한 환자에게 투여될 수 있다.
- [0579] 본 발명의 제약상 활성 화합물은 캡슐, 정제 또는 주사용 제제와 같은 통상적인 투여형으로 혼입된다. 고체 또는 액체 제약학적 담체가 사용된다. 고체 담체에는 진분, 락토스, 황산칼슘 2수화물, 백토, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아(acacia), 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 식염수 및 물이 포함된다. 유사하게, 담체에는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 임의의 장시간 방출 물질도 단독으로 또는 왁스와 함께 포함될 수 있다. 고체 담체의 양은 넓게 변화하지만, 바람직하게는 단위 투여량 당 약 25 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우에, 제제는, 예를 들어 시럽, 엘릭시르, 에멀션, 연질 젤라틴 캡슐, 앰플제와 같은 멸균 주사용 액체, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.
- [0580] 제약 제제는 적절하게는, 성분들을 혼합, 과립화, 및 정제 형태의 경우에 필요에 따라 압축, 또는 혼합, 충전 및 용해시키는 것을 수반하는 제약 화학자의 통상적인 기술에 따라 제조되어, 원하는 경구 또는 비경구 제품을 얻는다.
- [0581] 상기 기재된 바와 같은 제약학적 단위 투여형에서 본 발명의 제약상 활성 화합물의 용량은 0.001 내지 100 mg/kg의 활성 화합물, 바람직하게는 0.001 내지 50 mg/kg의 범위에서 선택되는 효과적이며 비독성인 양일 것이다. Akt 억제제가 필요한 인간 환자를 치료하는 경우에, 선택된 용량은 바람직하게는 경구 또는 비경구적으로 1일에 1 내지 6회 투여된다. 비경구 투여에 바람직한 형태는 국소적, 직장내, 경피적, 주사에 의해, 그리고 연속적 주입에 의한 형태를 포함한다. 인간에게 투여하기 위한 경구 단위 투여형은 바람직하게는 0.05 내지 3500 mg의 활성 화합물을 함유한다. 경구 투여시에는 보다 낮은 투여량을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 높은 투여량의 비경구 투여 또한, 환자에게 안전하고 편리한 경우 사용될 수 있다.
- [0582] 투여되는 최적 투여량은 당업자에 의해서 쉽게 결정될 수 있으며, 사용시의 특정 Akt 억제제, 제제의 강도, 투여 방식, 및 질환 증상의 진행에 따라 달라질 것이다. 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료할 특정 환자에 따라 달라지는 추가 인자들로 인해 투여량을 조절할 필요가 생길 것이다.
- [0583] 인간을 포함하는 포유동물에서 Akt 억제 활성을 유도하는 본 발명의 방법은 이러한 활성이 필요한 대상체에게 Akt 억제 유효량의 본 발명의 제약상 활성 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0584] 본 발명은 또한, Akt 억제제로서 사용하기 위한 의약의 제조시의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0585] 본 발명은 또한, 요법에 사용하기 위한 의약의 제조시의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0586] 본 발명은 또한, 암을 치료하는데 사용하기 위한 의약의 제조시의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0587] 본 발명은 또한, 관절염을 치료하는데 사용하기 위한 의약의 제조시의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0588] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, Akt 억제제로서 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0589] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0590] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 관절염의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0591] 본 발명의 화합물을 본 발명에 따라 투여하는 경우, 어떠한 허용할 수 없는 독성 효과도 예상되지 않는다.
- [0592] 또한, 본 발명의 제약상 활성 화합물은 암 또는 관절염을 치료하는 것으로 공지된 여타 화합물, 또는 Akt 억제제와 조합하여 사용하는 경우에 유용성을 갖는 것으로 공지된 화합물과 같은 추가의 활성 성분과 공동-투여될 수 있다.

[0593] 추가의 설명이 없이도, 당업자는 상기 설명을 사용하여 본 발명을 최대한으로 이용할 수 있다. 따라서, 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 어떤 식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

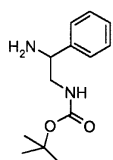
[0594] 실시예

[0595] 실험 항목

[0596] 실시예 1 내지 328의 화합물은 반응식 1 내지 3에 따르거나 또는 유사한 방법에 의해 손쉽게 제조하였다.

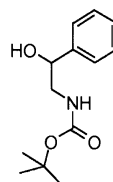
[0597] 제조예 1

[0598] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트의 제조



[0599]

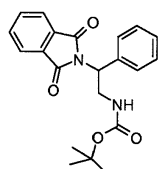
[0600] a) 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-2-페닐에틸)카르바메이트



[0601]

[0602] 25℃의 THF (182 mL) 중 2-아미노-1-페닐에탄올 (5 g, 36.4 mmol)의 용액에 Boc_2O (8.7 g, 40.1 mmol)를 한번에 첨가하였다. 0.5시간 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) $m/z = 238$ (M+H)⁺.

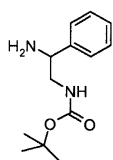
[0603] b) 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2-페닐에틸]카르바메이트



[0604]

[0605] 25℃의 THF (35 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-2-페닐에틸)카르바메이트 (2 g, 8.44 mmol), 프탈이미드 (1 g, 7.03 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.76 g, 10.5 mmol)의 용액에 DEAD (1.7 mL, 10.5 mmol)를 적가하였다. 0.5시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 g, 80%)을 백색 포말체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 367$ (M+H)⁺.

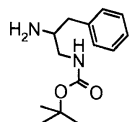
[0606] c) 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트



[0607]

[0608] 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2-페닐에틸]카르바메이트 (2 g, 5.46 mmol), 및 MeOH 중 MeNH_2 (H_2O 중 40 중량%, 10 당량) 또는 NH_2NH_2 (10 당량) (0.5 M, 10 mL)의 용액을 찰링된 튜브에서 60℃로 가열하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 - 건조 로딩함, DCM (1% NH_4OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 237$ (M+H)⁺.

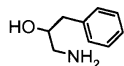
[0609] 제조예 2



[0610]

[0611] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트의 제조

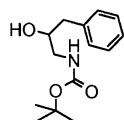
[0612] a) 1-아미노-3-페닐-2-프로판올



[0613]

[0614] NH_4OH (100 mL) 중 2-(페닐메틸)옥시란 (7.5 g, 56.3 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 25°C 에서 교반하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 152 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

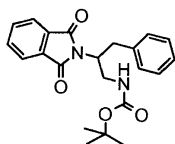
[0615] b) 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-3-페닐프로필)카르바메이트



[0616]

[0617] 실온의 THF (50 mL) 중 1-아미노-3-페닐-2-프로판올 (7.6 g, 50 mmole)의 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (12.0 g, 55 mmole)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 (DCM (0.5% NH_4OH) 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 표제 화합물 (13.1 g, 91%)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0618] c) 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]카르바메이트



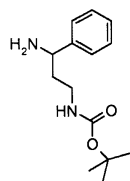
[0619]

[0620] 실온의 THF (125 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-3-페닐프로필)카르바메이트 (10.0 g, 39.8 mmol), PPh_3 (12.5 g, 47.8 mmol) 및 프탈이미드 (6.44 g, 43.8 mmol)의 용액에 DEAD (9.4 mL, 59.7 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 용액을 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (12.6 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0621] d) 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트

[0622] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트 (7.5 g, 19.7 mmol)의 THF/MeOH (50 mL / 50 mL) 용액에 NH_2NH_2 (12.5 mL, 394 mmol)를 첨가하고 썰링된 시스템에서 50°C 에서 교반하였다. 12시간 후, 고체를 메탄올로 세척하면서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 0.5% NH_4OH 를 함유하는 CHCl_3 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.75 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

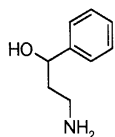
[0623] 제조예 3



[0624]

[0625] 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트의 제조

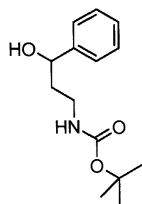
[0626] a) 3-아미노-1-페닐-1-프로판올



[0627]

[0628] THF (35 mL) 중 LAH (1.6 g, 41.3 mmol)의 0℃ 용액에 THF (35 mL) 중의 벤조일아세트니트릴 (2 g, 13.8 mmol)을 적하 깔때기를 통해 적가하였다. 생성된 용액을 25℃로 가온한 다음 추가 2시간 동안 60℃로 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 포화된 나트륨 칼륨 타르테이트 용액을 적가하고 상기 용액을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5-8% MeOH)에 의해 정제하여 아미노 알콜 (1.4 g, 67%)을 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 152 (M+H)⁺.

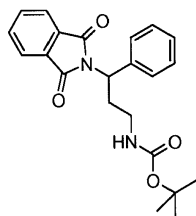
[0629] b) 1,1-디메틸에틸 (3-히드록시-3-페닐프로필)카르바메이트



[0630]

[0631] 3-아미노-1-페닐-1-프로판올 (1.4 g, 9.27 mmol)을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, Boc₂O (2.4 g, 11.1 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 (DCM (1% NH₄OH) 중 0.5-1% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.6 g, 69%)을 연한 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 152 (M+H)⁺.

[0632] c) 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]카르바메이트



[0633]

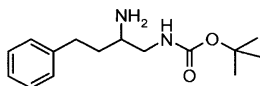
[0634] 실온의 THF (60 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (3-히드록시-3-페닐프로필)카르바메이트 (3 g, 11.95 mmol), PPh₃ (4 g, 15.5 mmol) 및 프탈이미드 (1.8 g, 11.95 mmol)의 용액에 DEAD (2.4 mL, 15.5 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 용액을 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 4:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (2.2 g, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 381 (M+H)⁺.

[0635] c) 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트

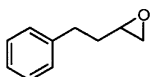
[0636] 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]카르바메이트 (2.2 g, 5.79

mmol)의 THF/MeOH (1:1, 30 mL) 용액에 NH_2NH_2 (1.8 mL, 57.7 mmol)를 첨가하고 쉐링된 시스템에서 50℃에서 교반하였다. 12시간 후, 고체를 메탄올로 세척하면서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 1% NH_4OH 를 함유하는 CHCl_3 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 251$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0637] 제조예 4

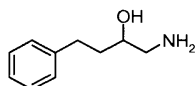


[0638] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트의 제조
[0639] a) 2-(2-페닐에틸)옥시란



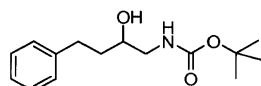
[0641] 0℃의 CH_2Cl_2 중 3-부텐-1-일벤젠 (7.15 g, 54.1 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (12.1 g, 54.0 mmol)을 한번에 첨가한 다음 밤새 25℃로 가온하였다. 포화된 NaHCO_3 을 첨가하고, 상기 혼합물을 분리하고, 생성된 투명한 오일 (8.0 g, 정량적)을 추가의 정제 없이 이후에 사용하였다: LC-MS (ES) $m/z = 149$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0643] b) 1-아미노-4-페닐-2-부탄올



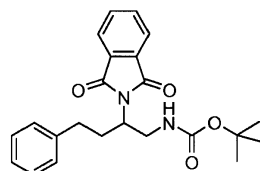
[0644] 2-(2-페닐에틸)옥시란 (8.0 g, 54 mmol)을 7 N NH_3 -MeOH (130 mL)와 함께 쉐링된 튜브에 넣고 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음 농축시켜 투명한 오일을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0646] c) 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-4-페닐부틸)카르바메이트



[0647] 1-아미노-4-페닐-2-부탄올 (7.4 g, 50.0 mmol)을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, Boc_2O (13 g, 59.6 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (0.5% NH_4OH) 중 5% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (13.1 g, 91%)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) $m/z = 266$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0649] d) 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-4-페닐부틸]카르바메이트

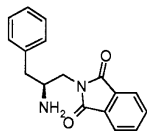


[0650] 실온의 THF (60 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-4-페닐부틸)카르바메이트 (3.0 g, 11.4 mmol), PPh_3 (3.6 g, 13.7 mmol) 및 프탈이미드 (1.84 g, 12.5 mmol)의 용액에 DEAD (1.8 mL, 11.4 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 후, 반응 용액을 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (3.1 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) $m/z = 395$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0652] e) 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트

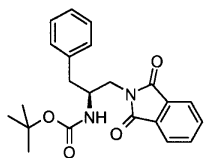
[0653] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트 (3.1 g, 7.83 mmol)의 THF/MeOH (40 mL / 40 mL) 용액에 NH_2NH_2 (2.5 mL, 79.6 mmol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시킨 다음 0.5% NH_4OH 를 함유하는 CHCl_3 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 265$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0654] 제조예 5



[0655]
[0656] 2-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

[0657] a) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(페닐메틸)에틸]카르바메이트

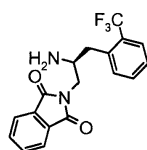


[0658]
[0659] 실온의 THF (75 mL) 중 (S)-(-)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-페닐-1-프로판올 (3.0 g, 11.9 mmole), PPh_3 (3.74 g, 14.4 mmol) 및 프탈이미드 (1.93 g, 13.1 mmol)의 용액에 DEAD (2.8 mL, 17.8 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 후, 반응 용액을 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (4.3 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0660] b) 2-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

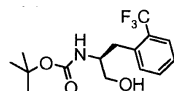
[0661] 실온의 MeOH (100 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(페닐메틸)에틸]카르바메이트 (4.3 g, 11.3 mmole)의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl (50 mL)을 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 백색 고체 (정량적)를 수득하였다: LCMS (ES) m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0662] 제조예 6



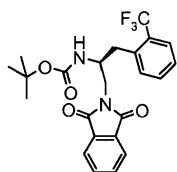
[0663]
[0664] 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

[0665] a) 1,1-디메틸에틸 ((1S)-2-히드록시-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)카르바메이트



[0666]
[0667] 0°C의 THF (75 mL) 중 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (5 g, 15 mmol)의 교반 용액에 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (45 mL, 45 mmol - THF 중의 1 M)를 첨가하였다. 12시간 후, $\text{AcOH}:\text{MeOH}$ (1:5, 24 mL)를 사용하여 반응물을 퀀칭시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 과 DCM 사이에 분배하였다. 이어서, 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 그대로 사용하였다 (4.2 g, 88%): LCMS (ES) m/e 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [0668] b) 1,1-디메틸에틸 ((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)카르바메이트



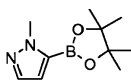
[0669]

- [0670] 25°C의 THF (66 mL) 중 1,1-디메틸에틸 ((1S)-2-히드록시-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)카르바메이트 (4.2 g, 13.2 mmol), 트리페닐포스핀 (4.5 g, 17.1 mmol) 및 프탈이미드 (1.9 g, 13.2 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (2.7 mL, 17.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 (DCM 중 1% MeOH) 상에서 정제하여 표제 화합물 (3.2 g, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 449 (M+H)⁺.

- [0671] c) 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

- [0672] 실온의 MeOH (35 mL) 중 1,1-디메틸에틸 ((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)카르바메이트 (3.2 g, 7.1 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl (18 mL)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물 (2.7 g, 정량적)을 수득하였다: LCMS (ES) m/z 349 (M+H)⁺.

- [0673] 제조예 7



[0674]

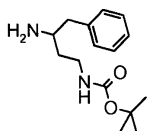
- [0675] 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸의 제조

- [0676] 0°C의 THF (100 mL) 중 1-메틸 피라졸 (4.1 g, 50 mmole)의 용액에 n-BuLi (THF 중의 2.2 M, 55 mmole)를 첨가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 -78°C로 냉각시켰다 (문헌 [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]). 반응 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (12.3 mL, 60 mmole)을 첨가하였다. -78°C에서 15분 후, 반응물을 1시간에 걸쳐 0°C로 가온하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기 분획을 H₂O (2 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 황갈색 고체 (8.0 g, 77%)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[RB(OH)₂]에 대한 LCMS (ES) m/z 127

- [0677] (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 및 1.41 (s, 12H).

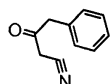
- [0678] 제조예 8



[0679]

- [0680] 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트의 제조

- [0681] a) 3-옥소-4-페닐부탄니트릴



[0682]

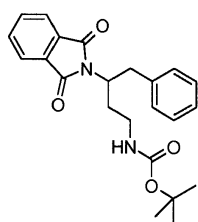
- [0683] -78°C의 THF (100 mL) 중 시아노아세트산 (2 g, 23.5 mmol)의 용액에 n-BuLi (10 mL, 25.9 mmol, 헥산 중의 2.5 M)를 첨가하였다. 30분 후, 페닐아세틸 클로라이드 (1.6 mL, 11.8 mmol)를 적가하였다. 추가 30분 후, 상기

용액을 1 N HCl-Et₂O 사이에 분배하고 수성상을 Et₂O로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (770 mg, 40%)을 황갈색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 160 (M+H)⁺.

[0684] b) 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트

[0685] THF (10 mL) 중 3-옥소-4-페닐부탄니트릴 (1.1 g, 6.92 mmol)의 용액을 THF (25 mL) 중 리튬 알루미늄 수소화물 (787 mg, 20.8 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 12시간 후, H₂O (943 uL), 6 N NaOH (716 uL) 및 H₂O (3.5 mL)를 사용하여 상기 용액을 쉼시겼다. 생성된 침전물을 여과하고 패드를 DCM으로 여러 번 세척하였다. 여과물을 농축시킨 다음 THF (30 mL) 중에 재용해시키고, Boc₂O (1.5 g, 6.92 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1 g, 2 단계에 걸쳐 55%)을 주황색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 265 (M+H)⁺.

[0686] c) 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-4-페닐부틸]카르바메이트



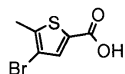
[0687]

[0688] 실온의 THF (18 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트 (1 g, 3.77 mmol), PPh₃ (1.3 g, 4.91 mmol) 및 프탈이미드 (555 mg, 3.77 mmol)의 용액에 DEAD (772 uL, 4.91 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 용액을 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 5:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (725 mg, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 395 (M+H)⁺.

[0689] d) 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트

[0690] 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-4-페닐부틸]카르바메이트 (725 mg, 1.84 mmol)의 THF/MeOH (1:1, 10 mL) 용액에 NH₂NH₂ (577 uL, 18.4 mmol)를 첨가하고 쉼된 시스템에서 50°C에서 교반하였다. 12시간 후, 고체를 메탄올로 세척하면서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 1% NH₄OH를 함유하는 CHCl₃ 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (483 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 264 (M+H)⁺.

[0691] 제조예 9

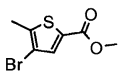


[0692]

[0693] 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산의 제조

[0694] AcOH (2.8 mL) 중 브롬 (725 uL, 14.1 mmol)의 용액을 25°C의 AcOH (28 mL) 중 5-메틸-2-티오펜카르복실산 (2 g, 14.1 mmol) 및 FeCl₃ (456 mg, 2.81 mmol)에 적가하였다. 5시간 후, 상기 용액을 얼음에 붓고 침전물을 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물 (3 g, 정량적)을 황색 분말로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺.

[0695] 제조예 10

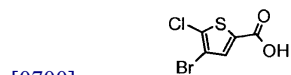


[0696]

[0697] 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트의 제조

[0698] MeOH (67 mL) 및 H₂SO₄ (3 mL) 중 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (3 g, 13.6 mmol)의 용액을 50℃에서 교반하였다. 12시간 후, 상기 용액을 아이스-H₂O에 첨가한 다음 pH를 대략 11로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (3 g, 94%)을 주황색 고체로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 236 (M+H)⁺.

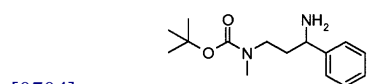
[0699] 제조예 11



[0701] 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실산의 제조

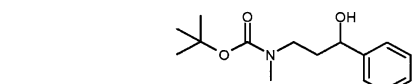
[0702] AcOH (2.5 mL) 중 브롬 (634 μ L, 12.3 mmol)의 용액을 25℃의 AcOH (25 mL) 중 5-클로로-2-티오펜카르복실산 (2 g, 12.3 mmol) 및 FeCl₃ (399 mg, 2.50 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가온한 다음 브롬 (634 μ L, 12.3 mmol) 및 FeCl₃ (399 mg, 2.50 mmol)을 더 첨가하였다. 7일 후, 상기 용액을 얼음에 붓고 침전물을 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물 (3 g, 정량적)을 황색 분말로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 242 (M+H)⁺.

[0703] 제조예 12



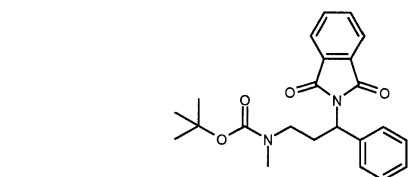
[0705] 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필)메틸카르바메이트의 제조

[0706] a) 1,1-디메틸에틸 (3-히드록시-3-페닐프로필)메틸카르바메이트



[0708] 3-(메틸아미노)-1-페닐-1-프로판올 (4.12 g, 24.9 mmol)을 THF (30 mL) 중에 용해시키고, Boc₂O (1 M/THF, 30 mL, 30 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (0.5% NH₄OH) 중 5% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (6.4 g, 97%)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 265 (M+H)⁺.

[0709] b) 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]메틸카르바메이트



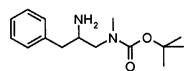
[0711] 실온의 THF (50 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (3-히드록시-3-페닐프로필)메틸카르바메이트 (2.8 g, 10.4 mmol), PPh₃ (3.3 g, 12.7 mmol) 및 프탈이미드 (1.86 g, 12.6 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 DEAD (1.98 mL, 12.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 후, MeOH (10 mL)를 첨가하고, 반응 용액을 실리카 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 395 (M+H)⁺.

[0712] c) 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필)메틸카르바메이트

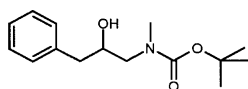
[0713] 1,1-디메틸에틸 [3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]메틸카르바메이트 (2.7 g, 6.8

mmol)의 THF/MeOH (50 mL / 10 mL) 용액에 NH_2NH_2 (1.7 mL, 54.2 mmol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 12시간 후, 상기 용액을 실리카 상에 흡착시키고 0.5% NH_4OH 를 함유하는 CHCl_3 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 265 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0714] 제조예 13

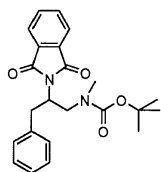


[0715] 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)메틸카르바메이트의 제조
[0716] a) 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-3-페닐프로필)메틸카르바메이트



[0718] 실온의 THF (390 mL) 중 1-(메틸아미노)-3-페닐-2-프로판올 (13 g, 78 mmol) (문헌 [Galons, H. et al Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1979 14, 165-170.]에 따라 제조됨)의 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (21.6 g, 99 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 실리카 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (35% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.6 g, 56%)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0720] b) 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]메틸카르바메이트

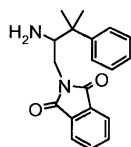


[0721] 실온의 THF (220 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-3-페닐프로필)메틸카르바메이트 (11.6 g, 43.72 mmol), PPh_3 (14.3 g, 54.5 mmol) 및 프탈이미드 (8.7 g, 59.1 mmol)의 용액에 DEAD (8.5 mL, 54 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 후, MeOH (10 mL)를 첨가하고, 반응 용액을 실리카 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.97 g, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0723] c) 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)메틸카르바메이트

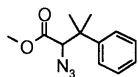
[0724] 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-3-페닐프로필]메틸카르바메이트 (2.7 g, 6.8 mmol)의 THF/MeOH (100 mL / 25 mL) 용액에 NH_2NH_2 (7 mL, 0.2 mol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 12시간 후, 상기 용액을 실리카 상에 흡착시키고 0.5% NH_4OH 를 함유하는 CHCl_3 중 5% MeOH를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.8 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 265 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0725] 제조예 14



[0726] 2-(2-아미노-3-메틸-3-페닐부틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조
[0727]

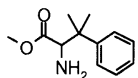
[0728] a) 메틸 2-아지도-3-메틸-3-페닐부타노에이트



[0729]

[0730] -78℃의 THF (70 mL) 중 KHMDs (36 mL, 17.9 mmol)의 용액에 THF (15 mL) 중의 메틸 3-메틸-3-페닐부타노에이트 (3 g, 15.6 mmol)를 적가하였다. 1시간 후, THF (15 mL) 중 트리실아지드 (5 g, 18.7 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 추가 5분 후, 아세트산 (4.1 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 25℃로 가온하였다. 이어서, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 33%가 메틸 3-메틸-3-페닐부타노에이트로 오염된 표제 화합물 (2.6 g, 71%)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 정제하였다: LCMS (ES) m/e 234 (M+H)⁺.

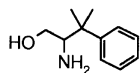
[0731] b) 메틸 베타, 베타-디메틸페닐알라니네이트



[0732]

[0733] H₂O (400 uL) 및 THF (100 mL) 중 메틸 2-아지도-3-메틸-3-페닐부타노에이트 (2.6 g, 11.2 mmol) 및 PPh₃ (4.4 g, 16.7 mmol)의 용액을 25℃에서 2일 동안 교반한 다음 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 g, 정량적)을 수득하였다: LCMS (ES) m/e 208 (M+H)⁺.

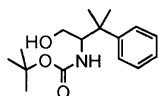
[0734] c) 2-아미노-3-메틸-3-페닐-1-부탄올



[0735]

[0736] 0℃의 THF (20 mL) 중 메틸 베타, 베타-디메틸페닐알라니네이트 (1.4 g, 6.76 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 리튬 알루미늄 수소화물 (384 mg, 10.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 12시간에 걸쳐 25℃로 가온한 후, H₂O (659 uL), 6 N NaOH (500 uL) 및 H₂O (2.4 mL)를 순서대로 첨가하여 상기 용액을 키펠시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 패드를 DCM으로 철저히 세척하였다. 여과물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 2-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (770 mg, 64%)을 수득하였다: LCMS (ES) m/e 179 (M+H)⁺.

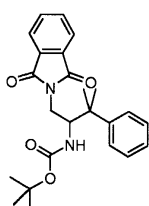
[0737] d) 1,1-디메틸에틸 [1-(히드록시메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]카르바메이트



[0738]

[0739] 25℃의 THF (20 mL) 중 2-아미노-3-메틸-3-페닐-1-부탄올 (770 mg, 4.33 mmol)에 Boc₂O (1 g, 4.76 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시켜 표제 화합물 (1.2 g, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

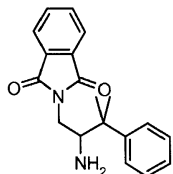
[0740] e) 1,1-디메틸에틸 {1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]-2-메틸-2-페닐프로필}카르바메이트



[0741]

[0742] 25℃의 THF (15 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [1-(히드록시메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]카르바메이트 (775 mg, 2.8 mmol), 트리페닐포스핀 (915 mg, 3.5 mmol) 및 프탈이미드 (499 mg, 3.4 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.54 mL, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, MeOH (5 mL)를 첨가하고, 상기 용액을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (723 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 409 (M+H)⁺.

[0743] f) 2-(2-아미노-3-메틸-3-페닐부틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온



[0744]

[0745] 실온의 CHCl₃:MeOH (10:1, 55 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]-2-메틸-2-페닐프로필}카르바메이트 (723 mg, 1.77 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl (10 mL)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 백색 고체 (정량적)를 수득하였다: LCMS (ES) m/z 309 (M+H)⁺.

[0746] 제조예 15

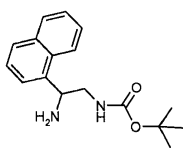


[0747]

[0748] 5-요오도-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸의 제조

[0749] -70℃의 nBuLi의 Et₂O 용액에 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (2.05 g, 24.7 mmol)을 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 -70℃에서 60분 동안 교반한 다음 -30℃로 가온하였다. THF (27 mL) 중 I₂ (6.5 g, 25.6 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온한 다음 60분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화된 Na₂S₂O₃을 사용하여 분배하고 상을 분리하고 유기 용매를 제거하였다. 조 요오다이드를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/z 210 (M+H)⁺.

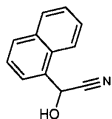
[0750] 제조예 16



[0751]

[0752] 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트의 제조

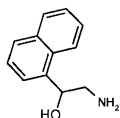
[0753] a) 히드록시(1-나프탈레닐)아세트니트릴



[0754]

[0755] 0℃의 에테르 (100 mL) 중 칼륨 시아나이드의 용액에 에테르 (10 mL) 중 1-나프탈렌카르브알데히드 (1.56 g, 10 mmol) 및 아세트산 (1.41 g, 23.5 mmol)의 혼합물을 적가하였다. 생성된 혼합물을 20시간 동안 25℃로 가온한 다음, 침전물을 여과하고 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (1.67 g, 9.14 mmol, 91%): LCMS (ES) m/z 184 (M+H)⁺.

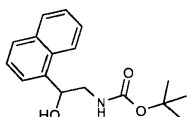
[0756] b) 2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에탄올



[0757]

[0758] 0℃의 THF (90 mL) 중 히드록시(1-나프탈레닐)아세트니트릴 (1.67 g, 9.14 mmol)의 용액에 LAH-THF 용액 (1 M, 11 mL, 11 mmol)을 적가하였다. 2시간 후, H₂O (0.42 mL), 6 N NaOH (6 M, 0.32 mL) 및 H₂O (1.6 mL)를 순서대로 첨가하여 상기 용액을 켄칭시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (0.897 g, 4.8 mmol, 53%)을 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 188 (M+H)⁺.

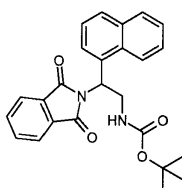
[0759] c) 1,1-디메틸에틸 [2-히드록시-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트



[0760]

[0761] 디클로로메탄 (50 mL) 중 2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에탄올 (1.38 g, 4.8 mmol)의 용액에 Boc 무수물 (1.155 g, 5.3 mmole)을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 농축시키고 포화된 NaHCO₃/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (1.378 g, 4.8 mmol, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 288 (M+H)⁺.

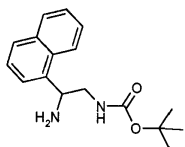
[0762] d) 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트



[0763]

[0764] 25℃의 THF (50 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-히드록시-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트 (1.38 g, 4.8 mmol), 트리페닐포스핀 (1.52 g, 5.76 mmol) 및 프탈이미드 (0.74 g, 5.04 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.87 mL, 5.52 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (헥산 중 20% EtOAc) 상에서 정제하여 표제 화합물 (1.29 g, 3.1 mmol, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 387 (M+H)⁺.

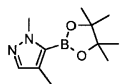
[0765] e) 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트



[0766]

[0767] MeOH (30 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트 (1.29 g, 3.1 mmol)의 용액에 25℃에서 무수 히드라진 (0.5 mL, 15.5 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 DCM/H₂O 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (491 mg, 1.72 mmole, 55%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 287 (M+H)⁺.

[0768] 제조예 17



[0769]

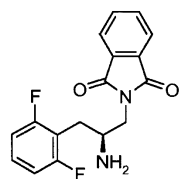
[0770] 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 제조

[0771] THF (200 mL) 중 NaH (광유 중의 60%, 3.5 g, 146 mmol, 200 mL의 헥산으로 세척됨)의 현탁액에 0℃에서 4-메틸-1H-피라졸 (10 g, 122 mmol)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 현탁액에 0℃에서 MeI (7.3 mL, 117 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. NaI 부산물을 여과에 의해 제거하고 여과물 용액을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0772] 0℃에서, 상기 1,4-디메틸 피라졸의 THF 용액에 n-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 58.5 mL, 146 mmole)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 -78℃로 냉각시켰다 (문헌 [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]). 반응 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (27.2 g, 146 mmole)을 첨가하였다. -78℃에서 15분 후, 반응물을 0℃로 가온한 다음 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (21 g, 78%)을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다:

[0773] LC-MS: 141 (M-C₆H₁₂)⁺, 223 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.28 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 및 1.32 (s, 12H).

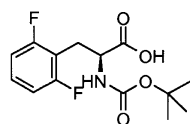
[0774] 제조예 18



[0775]

[0776] 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,6-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

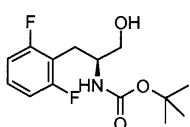
[0777] a) N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2,6-디플루오로-L-페닐알라닌



[0778]

[0779] 200 mL 둥근바닥 플라스크 안의 2,6-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.00 g, 12.62 mmol)에 1,4-디옥산 (55 mL) 및 물 (12 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 NaOH (12.62 mL, 31.6 mmol)에 이어서 Boc₂O (3.42 g, 15.20 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 LC-MS에 의해 완료되었는지 모니터링하였다. 완료된 후, 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 2.5 M HCl (12 mL)을 천천히 첨가하여 중성으로 만들었다. 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 20% MeOH/CHCl₃ (150 mL)과 함께 초음파처리하고, 여과하고, 유기 용매를 제거하여 생성물 (4.3 g, 14.4 mmol, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

[0780] b) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-(히드록시메틸)에틸]카르바메이트

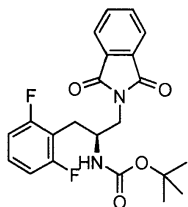


[0781]

[0782] 200 mL 둥근바닥 플라스크 안의 0℃의 테트라히드로푸란 (THF) (60 mL) 중 N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2,6-디플루오로-L-페닐알라닌 (4.33 g, 14.37 mmol)의 용액에 BH₃·THF (64.7 mL, 64.7 mmol)를 천천히 첨

가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 밤새 냉동고에 두었다. 0℃의 MeOH 중 AcOH를 천천히 첨가하여 과잉의 시약을 켄칭시키고, 상기 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온하였다. THF 부피를 1/2로 감소시키고 생성물을 CHCl_3 과 수성 NaHCO_3 (포화됨) 사이에 분배하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (3.4 g, 78%): LC-MS (ES) $m/z = 288$ (M+H)⁺.

[0783] c) 1,1-디메틸에틸 {(1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}카르바메이트



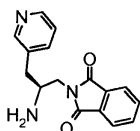
[0784]

[0785] 200 mL 둥근바닥 플라스크에 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-(히드록시메틸)에틸]카르바메이트 (3.38 g, 11.76 mmol), 프탈이미드 (2.02 g, 13.73 mmol), 및 테트라히드로푸란 (THF) (58.8 ml) 중 PS - TPP (중합체 결합된 트리페닐포스핀) (2.15 mmol/g, 4.92 g, 14.76 mmol)를 첨가하였다. DEAD (2.23 ml, 14.09 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 대략 30분 동안 교반한 다음 MeOH를 첨가하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 g, 55%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 317$ (M+H)⁺.

[0786] d) 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,6-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

[0787] 200 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (75 ml) 및 메탄올 (10 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {(1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}카르바메이트 (2.72 g, 6.40 mmol)를 첨가하였다. HCl/1,4-디옥산 (40.0 ml, 160 mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (2.4 g, 정량적)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 317$ (M+H)⁺.

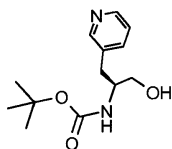
[0788] 제조예 19



[0789]

[0790] 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-피리디닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

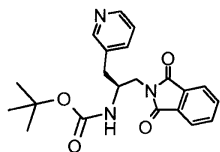
[0791] a) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-히드록시-1-(3-피리디닐메틸)에틸]카르바메이트



[0792]

[0793] 0℃의 THF (5 mL) 중 Boc-L-3-피리딜아닐린 (1.064 g, 4 mmol)의 용액에 BH_3 -THF (20 mL, 20 mmol - THF 중의 1 M)를 적가하였다. 2시간 후, 0℃에서 AcOH:MeOH (1:5, 14.3 mL)에 이어서 Et_3N (1.67 mL, 12 mmol) 및 I_2 (2.03 g, 8 mmol)를 사용하여 반응물을 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 주변 온도로 가온한 다음 20시간 동안 교반하였더니 갈색에서 무색으로 변화하였다. 상기 용액을 농축시키고, DCM과 물 사이에 분배하였다. 이어서, 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물을 무색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다 (957.6 mg, 95%): LC-MS (ES) $m/z = 253$ (M+H)⁺.

[0794] b) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(3-피리디닐메틸)에틸]카르바메이트



[0795]

[0796] 25°C의 THF (40 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-히드록시-1-(3-피리디닐메틸)에틸]카르바메이트 (958 mg, 3.8 mmol), 트리페닐포스핀 (1.21 g, 4.6 mmol) 및 프탈이미드 (617 mg, 4.2 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.72 mL, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (0-50% 에틸 아세테이트 / 헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (797 mg, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 382 (M+H)⁺.

[0797] c) 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-피리디닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

[0798] 실온의 DCM (10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(3-피리디닐메틸)에틸]카르바메이트 (796.7 mg, 2.1 mmol)의 용액에 디옥산 중의 1 M HCl (10 mL)을 첨가하였다. 20시간 후, 상기 용액을 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물 (404 mg, 68%)을 수득하였다: LCMS (ES) m/z 282 (M+H)⁺.

[0799] 제조예 20



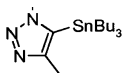
[0800]

[0801] 1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸의 제조

[0802] THF 150 ml 중 1,2,3-트리아졸 (10 g, 145 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (40 g, 290 mmol) 및 MeI (13.58 ml, 217 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (9.2 g, 78%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.14 (s, 3H).

[0803] 제조예 21

[0804] 1,4-디메틸-5-(트리부틸스탄나닐)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조



[0805]

[0806] a) 1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸



[0807]

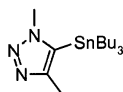
[0808] 0°C의 메탄올 (10 ml) 중 N'-(2,2-디클로로-1-메틸에틸리덴)-4-메틸벤젠설포노히드라지드 (참고문헌: [Sakai, K. et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 59, 179-183]) (3 g, 10.16 mmol)의 현탁액에 메틸아민 용액 (25.4 ml, 50.8 mmol, MeOH 중의 2 M)을 적가하였다. 고체가 용액으로 되었다. 생성된 진갈색 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음 증발시키고, 고체를 여과하고 EtOAc로 세정하였다. 합한 여과물을 농축시키고 25M 바이오 태그 컬럼 (50-75%의 EA/헥산으로 용리함) 상에서 정제하여 0.57 g의 갈색 액체를 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z = 98 (M+H)⁺, ¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.27 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0809]

[0810] b) 1,4-디메틸-5-(트리부틸스탄나닐)-1H-1,2,3-트리아졸



[0811]

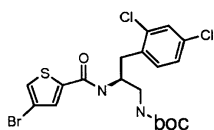
[0812] N₂ 하의 -78℃의 THF (30 mL) 중 BuLi (2.77 mL, 6.92 mmol, hexan 중의 2.5 M)의 용액에 THF (5 mL) 중 1,4-디메틸-1,2,3-트리아졸 (0.56 g, 5.77 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 탁한 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리부틸주석 클로라이드 (1.711 mL, 6.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 투명해졌고, 상기 온도에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물에 NH₄Cl 10 mL 및 물 10 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 FCC (20% EA/hexan) 상에서 정제하여 1.7 g의 투명한 액체 (73%)를 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z =

388 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.5-0.9 (m, 27H)

[0813]

[0814] 제조예 22



[0815]

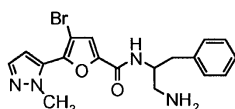
[0816] 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]카르바메이트의 제조

[0817]

DCM (50 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (1.29 g, 6.22 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (2.0 g, 5.19 mmol), PyBrop (3.62 g, 7.78 mmol) 및 휴닉 염기(Hunig's Base) (3.62 mL, 20.74 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O, 1 N HCl, NaHCO₃ (포화됨, 수성) 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 MeOH 중에 용해시킨 다음 히드라진 일수화물 (1.3 g, 26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 백색 고체를 여과하고 DCM으로 세정하였다. 여과물에 (Boc)₂O (1.7 g, 7.78 mmol) 및 NaHCO₃ (포화됨, 수성, 3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 NaHCO₃ (포화됨, 수성) 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 바이오태그 (50% H/E)에 의해 정제하여 생성물 (2.0 g, 76%)을 수득하였다. LC-MS (ES) m/z = 531.0 (M+Na)⁺.

[0818]

실시예 1

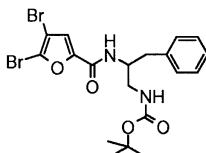


[0819]

[0820] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[0821]

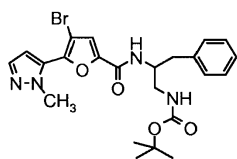
a) 1,1-디메틸에틸 (2-[(4,5-디브로모-2-푸라닐)카르보닐]아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[0822]

[0823] 25℃의 DCM (70 mL) 중 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (2.81 g, 10.4 mmol), PyBrOP (5.6 g, 12.0 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (4.2 mL, 24.0 mmol)의 용액에 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (2.0 g, 8.0 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, hexan/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.3 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

- [0824] b) 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[0825]

- [0826] 디옥산/H₂O (5:1, 8.6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-({[4,5-디브로모-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 (0.30 g, 0.60 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.25 g, 1.8 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (70 mg, 0.06 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (0.12 g, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링턴 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 용액을 H₂O (100 mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 1:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.20 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 504.

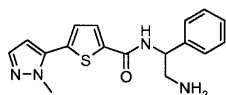
- [0827] c) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드

- [0828] 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (0.20 g, 0.40 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고 TFA (5 mL)로 처리하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염 (0.16 g, 91%)을 백색 분말로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H) 및 2.98 (m, 2H).

[0829]

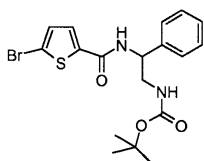
- [0830] 실시예 2



[0831]

- [0832] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

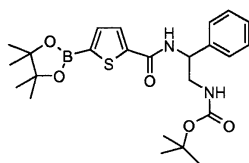
- [0833] a) 1,1-디메틸에틸 (2-({[5-브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸)카르바메이트



[0834]

- [0835] 25℃의 DCM (76 mL) 중 5-브로모-2-티오펜카르복실산 (3.2 g, 15.2 mmol), PyBrOP (8.5 g, 18.2 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (10.6 mL, 60.9 mmol)의 용액에 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트 (3.6 g, 3.14 mmol) [제조예 1에서 제조됨]를 첨가하였다. 16시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 1% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 g, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 426 (M+H)⁺.

- [0836] b) 1,1-디메틸에틸 [2-페닐-2-({[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)에틸]카르바메이트



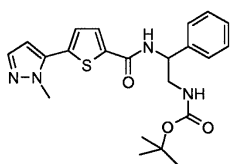
[0837]

[0838]

DMF (9 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-([5-(5-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노)-2-페닐에틸)카르바메이트 (1 g, 2.35 mmol)의 용액에 KOAc (693 mg, 7.05 mmol), 비스(피노콜레이토)디보론 (1.2 g, 4.71 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0.212 mmol)를 첨가하였다. 반응 내용물을 쉐링된 튜브에서 18시간 동안 80℃로 가열한 다음 6 N NaOH와 DCM 사이에 분배하였다. 수성 분획의 pH를 3 M HCl을 사용하여 대략 3으로 조절하고, DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 고체를 수득하였고, 이를 다음 반응에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺ 보론산 에스테르, 391 (M+H)⁺ 보론산.

[0839]

c) 1,1-디메틸에틸 [2-([5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-2-페닐에틸]카르바메이트



[0840]

[0841]

디옥산/H₂O (5:1, 8.6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-페닐-2-([5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]에틸]카르바메이트 (200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (234 mg, 1.69 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (24 mg, 0.02 mmol) 및 5-요오도-1-메틸-1H-피라졸 (97 mg, 0.47 mmol) (문헌 [Effenberger, F.; et al J. Org. Chem. 1984, 49, 24, 4687]에 따라 제조됨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 용액을 H₂O (100 mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (DCM 중 1% MeOH) 상에서 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 31%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 427.

[0842]

d) N-(2-아미노-1-페닐에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[0843]

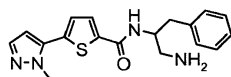
1,1-디메틸에틸 [2-([5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-2-페닐에틸]카르바메이트 (56 mg, 0.131 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (656 μL, 2.62 mmol)로 처리하였다. 4시간 후, 상기 용액을 농축시켜 표제 화합물 (46 mg, 정량적)을 황색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 327 (M+H)⁺, ¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.48-7.75 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.21-5.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H).

[0844]

[0845]

실시예 3



[0846]

[0847]

N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

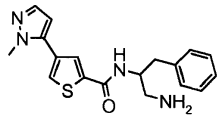
[0848]

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (1.65 g, 7.97 mmol) [제조예 2에서 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 2에 따라 황갈색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 2.98-3.01 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 2H).

[0849]

[0850] 실시예 4



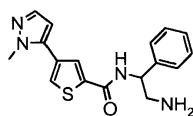
[0851]

[0852] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-[(2Z)-1-메틸-2-(2-프로펜-1-일리텐)히드라지노]메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0853] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (1 g, 4.83 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (1.2 g, 4.83 mmol) [제조예 2에서 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 2에 따라 황색 고체로 제조하였다:

[0854]

[0855] 실시예 5



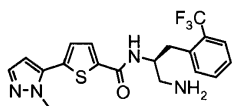
[0856]

[0857] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-4-[(2Z)-1-메틸-2-(2-프로펜-1-일리텐)히드라지노]메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0858] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (650 mg, 3.14 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 2에 따라 황색 고체로 제조하였다:

[0859]

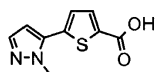
[0860] 실시예 6



[0861]

[0862] N-(2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0863] a) 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

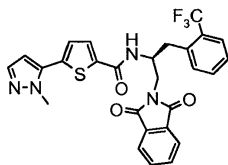


[0864]

[0865] 디옥산/H₂O (5:1, 6 mL) 중 5-브로모-2-티오펜카르복실산 (100 mg, 0.48 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (267 mg, 1.93 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (28 mg, 24 μmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸

-1H-피라졸 (94 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실팀된 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열한 다음 6 N NaOH와 DCM 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 3 M HCl을 사용하여 대략 3으로 조절하고, DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시켜 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (대략 100 mg, 정량적): LC-MS (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

[0866] b) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[0867]

[0868] 25℃의 DCM (5 mL) 중 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (100 mg, 0.48 mmol), PyBrOP (270 mg, 0.58 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (420 μL, 2.4 mmol)의 용액에 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (168 mg, 0.48 mmol) [제조예 6으로부터]을 첨가하였다. 16시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (74 mg, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 539 (M+H)⁺.

[0869] c) N-(2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[0870] 실온의 MeOH/THF (2 mL, 1:1) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (74 mg, 0.14 mmol)의 용액에 히드라진 (86 μL, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

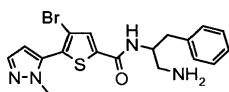
[0871] 상기로부터의 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (500 μL)로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz)

δ 8.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.00 (d, 3.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.42-7.47 (m 2H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.09-3.11 (m, 4H).

[0872]

[0873] 실시예 7



[0874]

[0875] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

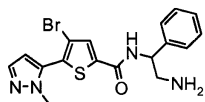
[0876] 표제 화합물은 4,5-디브로모 푸란카르복실산을 4,5-디브로모 티오펜카르복실산 (376 mg, 1.32 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 419 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-

DMSO, 400 MHz) δ 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.00-3.01 (m, 2H), 2.89-2.91 (m, 2H).

[0877]

[0878] 실시예 8



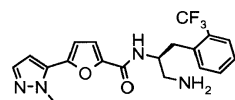
[0879]

[0880] N-(2-아미노-1-페닐에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0881] 표제 화합물은 4,5-디브로모 푸란카르복실산을 4,5-디브로모 티오펜카르복실산 (2.2 g, 7.69 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트 (1.1 g, 4.66 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1에 따라 황색 고체로 제조하였다:

[0882]

[0883] 실시예 9



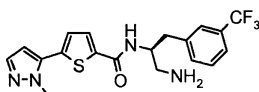
[0884]

[0885] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[0886] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 5-브로모-2-푸란카르복실산 (58 mg, 0.3 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

[0887]

[0888] 실시예 10



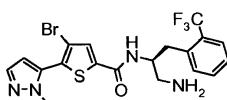
[0889]

[0890] N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0891] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (306 mg, 0.80 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

[0892]

[0893] 실시예 11



[0894]

[0895] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카

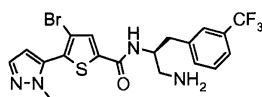
르복스아미드의 제조

[0896] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (237 mg, 0.83 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

= 488 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2.97 - 3.10 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.42 - 4.54 (m, 1H) 6.56 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.45 (t, J=7.58 Hz, 1H) 7.50 - 7.54 (m, 1H) 7.56 - 7.63 (m, 2H) 7.71 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.76 (d, J=9.09 Hz, 1H)

[0898] 실시예 12



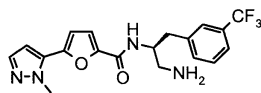
[0900] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0901] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (237 mg, 0.83 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (206 mg, 0.535 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 488 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400

MHz) δ ppm 2.97 - 3.07 (m, 1H) 3.10 - 3.21 (m, 2H) 3.27 (d, J=3.54 Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.50 - 4.59 (m, 1H) 6.51 (d, J= 2.02 Hz, 1H) 7.50 - 7.60 (m, 4H) 7.62 (s, 1H) 7.71 (s, 1H).

[0903] 실시예 13



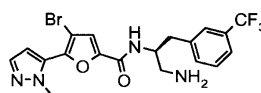
[0905] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[0906] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 5-브로모-2-푸란카르복실산 (44 mg, 0.23 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (87 mg, 0.25 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 393 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ

7.63 (br s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.07 (m, 3H) 및 3.14 (m, 4H).

[0908] 실시예 14



[0910] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[0911] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (82 mg, 0.3 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (115 mg, 0.3 mmol)로 대체한

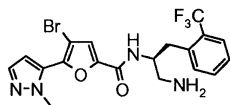
것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 472$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ
7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.03 (s, 3H),
3.28 (m, 1H), 3.17 (m, 2H) 및 3.01 (m, 1H)

[0912]

실시예 15

[0913]



[0914]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[0915]

표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (82 mg, 0.3 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

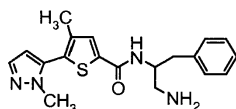
[0916]

LC-MS (ES) $m/z = 472$
($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.53 (m, 2H),
7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.25 (m, 3H)
및 3.09 (m, 1H).

[0917]

실시예 16

[0918]



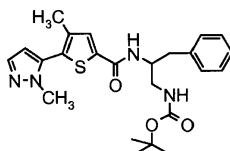
[0919]

N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0920]

a) 1,1-디메틸에틸 [2-([4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트

[0921]



[0922]

디옥산/H₂O (5:1, 25:5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-([4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트 (0.35 g, 0.67 mmol) [실시예 7로부터]의 용액에 K₂CO₃ (0.28 mg, 2.0 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (77 mg, 0.06 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.17 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 씰링된 튜브에서 12시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 1:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.10 g, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 455$ ($M+H$)⁺.

[0924]

b) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

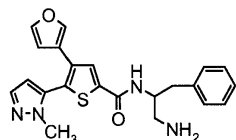
[0925]

1,1-디메틸에틸 [2-([4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트 (0.10 g, 0.22 mmol)를 MeOH (10 mL) 및 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중의 4 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 4시간 후, 상기 용액을 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (68 mg, 91%)을 백색 분말로서 수득하였다:

[0926]

LC-MS (ES) $m/z = 355$ ($M+H$)⁺, ¹H
NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (m, 1H),
6.56 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.03 (d, J = 7.6
Hz, 2H) 및 2.21 (s, 3H).

[0927] 실시예 17



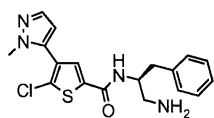
[0928]

[0929] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(3-푸라닐)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[0930] 표제 화합물은 트리메틸보록신을 3-푸란 보론산 (0.13 g, 1.2 mmole)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 16의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

[0931]

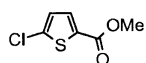
[0932] 실시예 18



[0933]

[0934] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

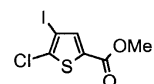
[0935] a) 메틸 5-클로로-2-티오펜카르복실레이트



[0936]

[0937] 무수 MeOH (75 mL) 중 5-클로로-2-티오펜카르복실산 (2.0 g, 12.3 mmol)의 용액에 H₂SO₄ (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 50℃로 가열한 다음 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고 포화된 NaHCO₃ 용액으로 여러 번 세척하였다. 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (21.3 g, 정량적): LC-MS (ES) m/z = 177 (M+H)⁺.

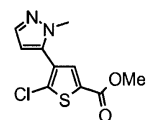
[0938] b) 메틸 5-클로로-4-요오도-2-티오펜카르복실레이트



[0939]

[0940] 아세트산 (150 mL) 중 5-클로로-2-티오펜카르복실산 (5.0 g, 28.0 mmol)의 용액에 ZnCl₂ (38 g, 280 mmole) 및 벤질트리메틸암모늄 디클로로요오데이트 (20.5 g, 58.8 mmole) (문헌 [Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2566-2568 (1991)])를 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 70℃로 가열한 다음 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 (2 x 200 mL)으로 추출하고, 헥산 용액을 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 4:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (3.8 g, 45%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

[0941] c) 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트

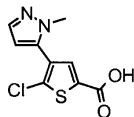


[0942]

[0943] 디옥산/H₂O (50:5 mL) 중 메틸 5-클로로-4-요오도-2-티오펜카르복실레이트 (1.75 g, 5.8 mmol)의 용액에 K₂CO₃

(3.4 g, 24.9 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (0.96 g, 0.83 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (3.4 g, 16.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀링된 튜브에서 15시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 4:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.35 g, 24%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

[0944] d) 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



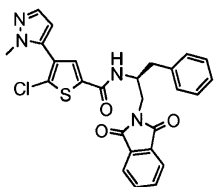
[0945]

[0946]

THF (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.30 g, 1.17 mmole)의 용액에 6 N NaOH (5 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 3 N HCl을 사용하여 산성 (pH: 대략 2)으로 만든 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 고체 (0.22 g)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ES) m/z = 243 (M+H)⁺.

[0947]

e) 5-클로로-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[0948]

[0949]

25℃의 DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (0.21 g, 0.87 mmol), PyBrOP (610 mg, 1.3 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (0.76 mL, 4.35 mmol)의 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 HCl (380 mg, 0.96 mmol) [제조예 5에 따라 제조됨]을 첨가하였다. 16시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 505 (M+H)⁺.

[0950]

f) N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[0951]

실온의 MeOH/THF (10 mL, 1:1) 중 5-클로로-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (200 mg, 0.40 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (0.20 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0952]

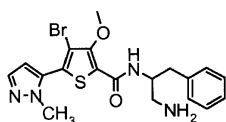
상기로부터의 중성 화합물을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 mL)로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (102 mg)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 375 (M+H)⁺, 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (m, 2H) 및 3.03 (m, 2H).

[0953]

[0954]

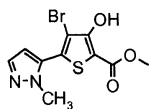
실시예 19



[0955]

[0956] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

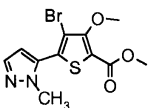
[0957] a) 메틸 4-브로모-3-히드록시-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[0958]

[0959] 디옥산 (6.6 mL) 및 H₂O (1.3 mL) 중 메틸 4,5-디브로모-3-히드록시-2-티오펜카르복실레이트 (500 mg, 1.59 mmol), 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (339 mg, 1.75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 79.4 μmol) 및 K₂CO₃ (876 mg, 6.35 mmol)을 썰링된 튜브에서 합하였다. 80℃에서 12시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 0.5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg, 15%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 318 (M+H)⁺.

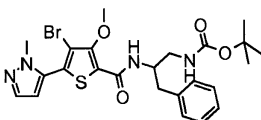
[0960] b) 메틸 4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[0961]

[0962] 25℃의 THF (6 mL) 중 메틸 4-브로모-3-히드록시-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (175 mg, 0.554 mmol), MeOH (26 μL, 0.609 mmol) 및 PPh₃ (189 mg, 0.720 mmol)의 용액에 DEAD (113 μL, 0.720 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (135 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 332 (M+H)⁺.

[0963] c) 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[0964]

[0965] i) 6 N NaOH (4 mL) 및 THF (4 mL) 중 메틸 4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (135 mg, 0.410 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 80℃에서 교반하였다. 2시간 후, 1 N HCl을 사용하여 상기 용액을 pH 3으로 산성화시킨 다음 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 318 (M+H)⁺.

[0966] ii) DCM (3.5 mL) 중 조 산 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (88 mg, 0.351 mmol) [제조 예 2로부터], 디이소프로필에틸 아민 (305 μL, 1.76 mmol)의 용액에 PyBrop (196 mg, 0.422 mmol)를 한번에 첨가하였다. 12시간 후, 디이소프로필에틸 아민 (305 μL, 1.76 mmol) 및 PyBrop (196 mg, 0.422 mmol)를 더 첨가하였다. 2시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 550 (M+H)⁺.

[0967] d) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[0968] TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-3-(메틸옥시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (단계 e로부터의 조 물질)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)를 통해 중성화시켜 유기 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

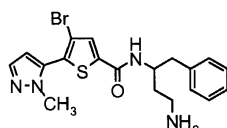
[0969] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 450

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (br. s., 3 H) 7.85 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.26 - 7.29 (m, 2 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 6.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.50-4.55 (m, 1H) 3.79 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 3.74 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 2.98-3.10 (m, 4 H).

[0970]

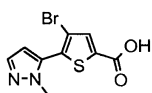
[0971] 실시예 20



[0972]

[0973] N-[3-아미노-1-(페닐메틸)프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

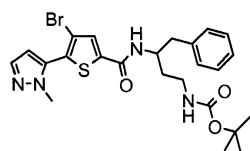
[0974] a) 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[0975]

[0976] 디옥산/H₂O (5:1, 18 mL) 중 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (1 g, 3.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.9 g, 13.98 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (201 mg, 0.175 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (678 mg, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열한 다음 6 N NaOH와 DCM 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 3 M HCl을 사용하여 대략 3으로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (대략 1 g, 정량적): LC-MS (ES) m/z = 288 (M+H)⁺.

[0977] b) 1,1-디메틸에틸 [3-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-4-페닐부틸]카르바메이트



[0978]

[0979] 25℃의 DCM (8 mL) 중 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (250 mg, 0.874 mmol), PyBrOP (489 mg, 8.74 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (762 μL, 4.37 mmol)의 용액에 1,1-디메틸에틸 [3-아미노-4-페닐부틸]카르바메이트 (230 mg, 0.874 mmol) [제조예 8에 따라 제조됨]를 첨가하였다. 16시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 533 (M+H)⁺.

[0980] c) N-[3-아미노-1-(페닐메틸)프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[0981] TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중 1,1-디메틸에틸 [3-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-4-페닐부틸]카르바메이트 (130 mg, 0.24 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1 % NH₄OH) 중 3% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

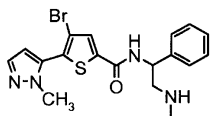
[0982] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (40 mg, 40%)을 수득하였다:

LC-MS (ES)

m/z 433 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.77 (br s, 3 H) 7.57 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.27 Hz, 3 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 6.55 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.77 - 2.89 (m, 4 H) 1.85 - 1.92 (m, 1 H) 1.81 (td, J=9.54, 4.93 Hz, 1 H).

[0983]

[0984] 실시예 21



[0985]

[0986] 4-브로모-N-[2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

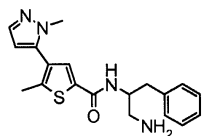
[0987] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)메틸카르바메이트 (1 g, 4.02 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체하고, 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (1.89 g, 6.6 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 420 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 9.64 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.91 (br. s., 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 2 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 5.37 - 5.44 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.33 (td, J=8.46, 3.79 Hz, 1 H) 2.63 (t, J=5.31 Hz, 3 H).

[0988]

[0989] 실시예 22



[0990]

[0991] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

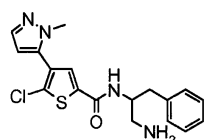
[0992] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (81 mg, 0.368 mmol) [제조예 10으로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.15 (br. s., 3 H) 8.00 (s, 1 H) 7.52 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 4 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 6.36 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.03 (dd, J=6.82, 2.53 Hz, 1 H) 2.93 - 2.99 (m, 2 H) 2.90 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H).

[0993]

[0994] 실시예 23



[0995]

[0996] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

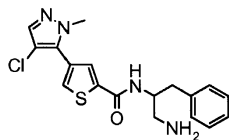
[0997] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산을 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (250 mg, 1.04 mmol) [제조예 11로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 375 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.14 (s, 3 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.55 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 4 H) 7.21 (dd, J=6.19, 2.40 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 2.99 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 2.89 - 2.96 (m, 3 H).

[0998]

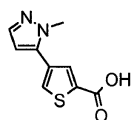
[0999] 실시예 24



[1000]

[1001] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

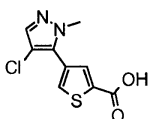
[1002] a) 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1003]

[1004] 디옥산/H₂O (5:1, 16 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (1 g, 4.83 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.7 g, 19 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (279 mg, 0.241 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 6.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 80℃로 가열한 다음, 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (279 mg, 0.241 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 6.27 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 반응물을 6 N NaOH와 DCM 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 3 M HCl을 사용하여 대략 3으로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (대략 1 g, 정량적): LC-MS (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

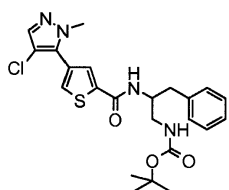
[1005] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1006]

[1007] THF (14 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (600 mg, 2.88 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (384 mg, 2.88 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 70℃에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 pH 3으로 조절한 다음 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (698 mg, 정량적): LCMS (ES) m/z = 243 (M+H)⁺.

[1008] c) 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1009]

[1010] DCM (7 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (350 mg, 1.45 mmol), 1,1-디메틸에틸

(2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (362 mg, 1.45 mmol) [제조예 2로부터] 및 디이소프로필에틸 아민 (1.3 mL, 7.23 mmol)의 용액에 PyBrop (809 mg, 1.74 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 476 (M+H)⁺.

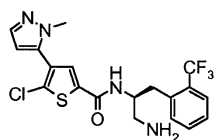
d) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중 1,1-디메틸에틸 2-({[4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 (단계 c로부터의 조 물질)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 4% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (90 mg, 2 단계에 걸쳐 17%)을 수득하였다:

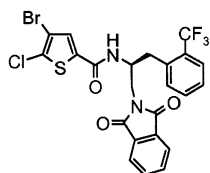
LCMS (ES) m/z 476 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=1.52 Hz, 2 H) 8.08 (s, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 4 H) 7.22 (dd, J=6.06, 2.53 Hz, 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.91 (d, J=7.33 Hz, 4 H).

실시예 25



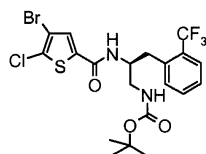
N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

a) 4-브로모-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



25℃의 DCM (54 mL) 중 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (1.3 g, 5.42 mmol), PyBrOP (3 g, 6.5 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (4.7 mL, 27.1 mmol)의 용액에 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (2.0 g, 5.42 mmol) [제조예 6에서 제조됨]을 첨가하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O 사이에 분배하고 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 572 (M+H)⁺.

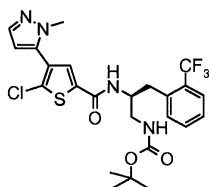
b) 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([4-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐]아미노)-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트



THF-MeOH (1:1, 20 mL) 중 4-브로모-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (단계 a로부터의 조 물질)의 용액에 히드라진

(1.59 mL, 54.2 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 여과하고 여과물을 농축시킨 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 유리 염기를 수득하였고, 이를 THF (25 mL) 중에 용해시키고 Boc₂O (1.2 g, 5.31 mmol)로 처리하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시켜 백색 분말의 표제 화합물 (800 mg, 3 단계에 걸쳐 27%)을 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 542 (M+H)⁺.

[1024] c) 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트



[1025]

[1026] 디옥산/H₂O (5:1, 6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[(4-브로모-5-클로로-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (750 mg, 1.38 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (762 mg, 5.52 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (80 mg, 69 μmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (373 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실효된 튜브에서 2시간 동안 80℃로 가열한 다음, 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (80 mg, 69 μmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (373 mg, 1.8 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 H₂O (100 mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 1:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (194 mg, 26%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 544.

[1027] d) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1028] 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (194 mg, 0.357 mmol)를 TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중에 용해시키고 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 톨루엔 공비혼합물과 함께 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 2-5% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

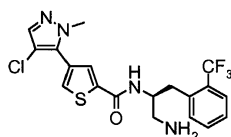
[1029] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (134 mg, 85%)을 수득하였다:

LCMS (ES)

m/z 444 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.10 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.10 (bs, 3 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 6.49 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.06 (d, J=8.34 Hz, 4 H).

[1030]

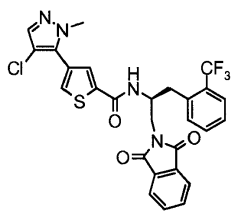
[1031] 실시예 26



[1032]

[1033] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1034] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[1035]

[1036]

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트를 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (288 mg, 0.826 mmol) [제조예 6으로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다: LCMS (ES) m/z 444 ($M+H$)⁺.

[1037]

b) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1038]

THF-MeOH (1:1, 2 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (150 mg, 0.262 mmol)의 용액에 히드라진 (123 μ L, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 여과하고 여과물을 농축시킨 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

[1039]

이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (30 mg, 26%)을 수득하였다:

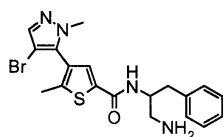
LCMS (ES)

m/z 444 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.11 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.93 (bs, 3H) 7.69 (s, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.44 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.99 - 3.12 (m, 4 H).

[1040]

실시예 27

[1041]



[1042]

N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1043]

표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (1 g, 4.52 mmol) [제조예 9로부터]으로 대체하고, NCS를 NBS (325 mg, 2.43 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

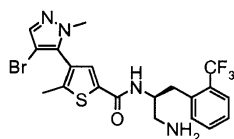
[1044]

LCMS (ES) m/z 434 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.65 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 4 H) 7.21 (td, $J=6.19, 2.78$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.35 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.86 - 2.92 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H).

[1045]

실시예 28

[1046]



[1047]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1048]

표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (1 g,

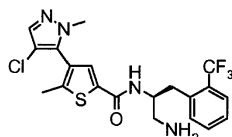
[1049]

4.52 mmol) [제조예 9로부터]으로 대체하고, NCS를 NBS (325 mg, 2.43 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 26의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 502 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (br. s., 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.83 - 7.90 (m, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 4.48 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 3.68 - 3.76 (m, 3 H) 3.01 - 3.08 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H).

[1050]

[1051] 실시예 29



[1052]

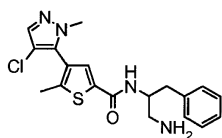
[1053] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1054] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (1 g, 4.52 mmol) [제조예 9로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 26의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (br. s., 1 H) 8.03 (br. s., 3 H) 7.86 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 4.46 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.03 - 3.10 (m, 4 H) 2.34 (s, 3 H).

[1055]

[1056] 실시예 30



[1057]

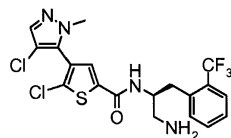
[1058] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1059] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (1 g, 4.52 mmol) [제조예 9로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 389 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 3 H) 7.82 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 4 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 4.31 - 4.38 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.97 (br. s., 2 H) 2.89 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 2.34 (s, 3 H).

[1060]

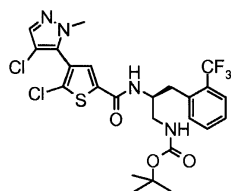
[1061] 실시예 31



[1062]

[1063] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1064] a) 1,1-디메틸에틸 {[2-(5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜]카르보닐}아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트



[1065]

[1066]

THF (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (110 mg, 0.202 mmol) [실시예 25에서 제조됨] 및 N-클로로숙신이미드 (35 mg, 0.263 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 70℃에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 578 (M+H)⁺.

[1067]

b) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[1068]

1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (단계 a로부터의 조 물질)를 TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중에 용해시키고 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

[1069]

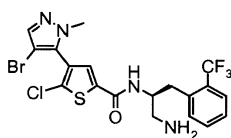
이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (43 mg, 2 단계에 걸쳐 44%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 478 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.10 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.06 (s, 4 H) 7.75 (s, 1 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.43 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.98 - 3.12 (m, 4 H).

[1070]

[1071]

실시예 32



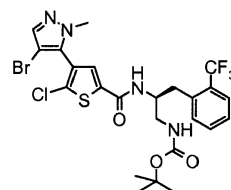
[1072]

[1073]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1074]

a) 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트



[1075]

[1076]

THF (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (121 mg, 0.22 mmol) [실시예 25에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (52 mg, 0.290 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 70℃에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 622 (M+H)⁺.

[1077]

b) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-

일)-2-티오펜카르복스아미드

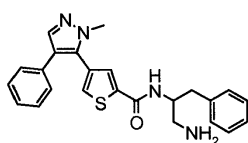
[1078] 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-([4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티에닐]카르보닐)아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트 (단계 a로부터의 조 물질)를 TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중에 용해시키고 25℃에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

[1079] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (42 mg, 2 단계에 걸쳐 44%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (br. s., 1 H) 8.05 (s, 3 H) 7.75 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.43 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.99 - 3.13 (m, 4 H).

[1080]

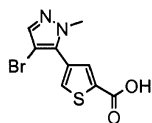
[1081] 실시예 33



[1082]

[1083] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

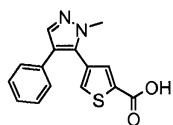
[1084] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1085]

[1086] 표제 화합물은 N-클로로숙신이미드를 N-브로모숙신이미드 (1 g, 5.77 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24에 따라 주황색 오일로 제조하였다: LCMS (ES) m/z 288 (M+H)⁺.

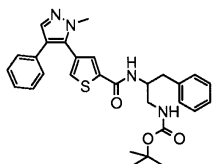
[1087] b) 4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1088]

[1089] 디옥산/H₂O (5:1, 12 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (688 mg, 2.41 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.3 g, 9.6 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (139 mg, 0.120 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (293 mg, 2.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉘링된 튜브에서 2시간 동안 80℃로 가열한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (139 mg, 0.120 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (293 mg, 2.41 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 H₂O에 붓고 수성 HCl을 사용하여 pH를 대략 4로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 백색 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 284 (M+H)⁺.

[1090] c) 1,1-디메틸에틸 [2-([4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필}카르바메이트



[1091]

[1092]

DCM (6 mL) 중 4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (341 mg, 1.2 mmol), 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (300 mg, 1.2 mmol) [제조예 2로부터], 디이소프로필에틸 아민 (1 mL, 6.01 mmol)의 용액에 PyBrop (673 mg, 1.44 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

[1093]

d) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1094]

TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (단계 c로부터의 조 물질)의 용액을 25°C에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 4% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

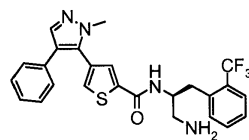
[1095]

이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (105 mg, 3 단계에 걸쳐 21%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 417 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 3 H) 7.96 (s, 1 H) 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.25 (t, J=8.46 Hz, 9 H) 4.34 (dd, J=7.45, 5.68 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 2.89 (dd, J=6.82, 5.31 Hz, 2 H).

[1096]

실시예 34



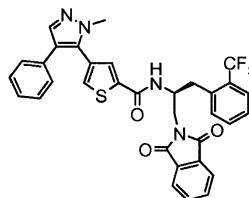
[1098]

[1099]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1100]

a) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1101]

[1102]

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트를 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (420 mg, 1.2 mmol) [제조예 6으로부터]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 33의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다: LCMS (ES) m/z 615 (M+H)⁺.

[1103]

b) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1104]

THF-MeOH (1:1, 10 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (단계 a로부터의 조 물질)의 용액

에 히드라진 (384 μ L, 12 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 여과하고 여과물을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

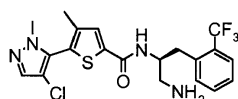
[1105] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (40 mg, 7%)을 수득하였다:

LCMS (ES)

m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.78 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.91 (dd, $J=9.09, 1.26$ Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.47 (t, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.22 (s, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.01 (d, $J=8.08$ Hz, 4 H).

[1106]

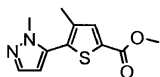
[1107] 실시예 35



[1108]

[1109] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

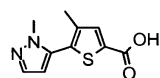
[1110] a) 메틸 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1111]

[1112] 디옥산/ H_2O (5:1, 20 mL) 중 메틸 5-브로모-4-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.3 g, 17 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (108 mg, 0.213 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 5.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실텔링된 튜브에서 2시간 동안 80°C로 가열한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (279 mg, 0.241 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 6.27 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 반응물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1113] b) 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1114]

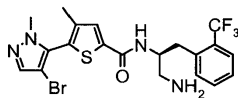
[1115] THF (4 mL) 및 6 N NaOH (4 mL) 중 메틸 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (단계 a로부터의 조 물질)의 용액을 70°C로 가열하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H_2O 에 붓고 수성 HCl을 사용하여 pH를 대략 4로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1116] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복사미드

[1117] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (424 mg, 1.92 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 27의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

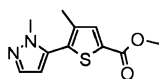
LCMS (ES) m/z 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.84 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.44 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 4.47 - 4.54 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 2.93 - 3.12 (m, 4 H) 2.10 (s, 3 H).

실시예 36



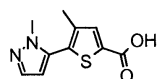
N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

a) 메틸 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



디옥산/H₂O (5:1, 20 mL) 중 메틸 5-브로모-4-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.3 g, 17 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (108 mg, 0.213 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 5.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀링된 튜브에서 2시간 동안 80℃로 가열한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (279 mg, 0.241 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 6.27 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 반응물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

b) 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



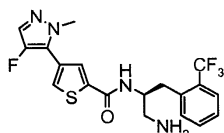
THF (4 mL) 및 6 N NaOH (4 mL) 중 메틸 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (단계 a로부터의 조 물질)의 용액을 70℃로 가열하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O에 붓고 수성 HCl을 사용하여 pH를 대략 4로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 백색 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

c) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메틸-2-티오펜카르복사미드

표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (424 mg, 1.92 mmol)으로 대체하고, N-클로로숙신이미드를 N-브로모숙신이미드 (376 mg, 2.11 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 26의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 502 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.83 (s, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.60 (q, J=7.83 Hz, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 4.50 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.98-3.12 (m, 4 H) 2.09 (s, 3 H).

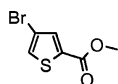
[1131] 실시예 37



[1132]

[1133] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

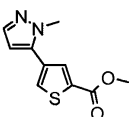
[1134] a) 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트



[1135]

[1136] MeOH (100 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (4 g, 19 mmol)의 용액에 25℃에서 H₂SO₄ (5 mL)를 적가하였다. 상기 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음 아이스-H₂O에 붓고, 수성 NaOH를 사용하여 pH를 대략 11로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 그대로 사용하였다 (4.27 g, 정량적): LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺.

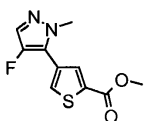
[1137] b) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1138]

[1139] 디옥산/H₂O (5:1, 16 mL) 중 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (1 g, 4.52 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.7 g, 19 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (116 mg, 0.226 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.2 g, 5.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 80℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 223 (M+H)⁺.

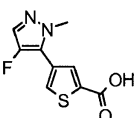
[1140] c) 메틸 4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1141]

[1142] THF (7 mL) 및 H₂O (500 uL) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (330 mg, 1.49 mmol) 및 셀렉트플루오르(selectfluor; 등록상표) (793 mg, 2.23 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 70℃에서 교반하였다. 1시간 후, 셀렉트플루오르 (793 mg, 2.23 mmol)를 더 첨가한 다음 상기 용액을 추가 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (126 mg, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 241 (M+H)⁺.

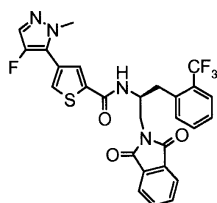
[1143] d) 4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1144]

[1145] THF (1 mL) 및 6 N NaOH (1 mL) 중 메틸 4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (126 mg, 0.53 mmol)의 용액을 70℃로 가열하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O에 붓고 수성 HCl을 사용하여 pH를 대략 4로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 추출하고, 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 백색 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 227 (M+H)⁺.

[1146] e) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1147]

[1148] DCM (4 mL) 중 4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (84 mg, 0.372 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (130 mg, 0.372 mmol) [제조예 6로부터], 디이소프로필에틸 아민 (323 μ L, 1.86 mmol)의 용액에 PyBrop (208 mg, 0.446 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 0.5% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (135 mg, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 557 (M+H)⁺.

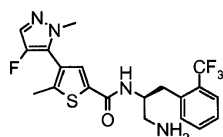
[1149] f) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1150] THF-MeOH (1:1, 2 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (135 mg, 0.242 mmol)의 용액에 히드라진 (75 μ L, 2.42 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 여과하고, 여과물을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 추가로 5-95% 이동상 구배를 사용하는 길슨(Gilson) 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA-염을 수득하였고, 이를 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)를 통해 중성화시킨 다음 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다 (40 mg, 26%):

LCMS (ES) m/z 427 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.06 (bs, 3 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 3 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.41 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.99 - 3.11 (m, 4 H).

[1151]

[1152] 실시예 38



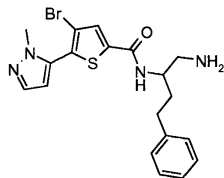
[1153]

[1154] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1155] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (1 g, 4.26 mmol) [제조예 11로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 37의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ ppm 8.78 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.03 (br s, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.06 (br. s., 4 H) 2.36 (s, 3 H).

실시예 39

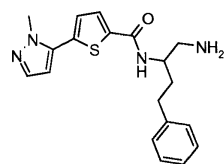


N-[1-(아미노메틸)-3-페닐프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트 (0.44 g, 1.7 mmol) [제조예 4로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 435 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.92 - 2.22 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.12 - 3.24 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.30 (s, 1 H) 6.59 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 4 H) 7.67 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

실시예 40

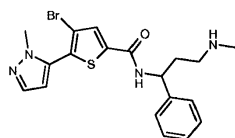


N-[1-(아미노메틸)-3-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

표제 화합물은 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (223 mg, 1.07 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트 (0.51 g, 1.9 mmol) [제조예 4로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.87 - 1.99 (m, 2 H) 2.69 - 2.91 (m, 4 H) 4.00 - 4.07 (m, 3 H) 4.08 - 4.16 (m, 1 H) 6.56 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 4 H) 7.35 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=3.79 Hz, 1 H).

실시예 41



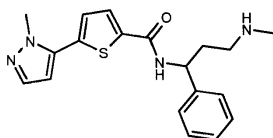
4-브로모-N-[3-(메틸아미노)-1-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필)메틸카르바메이트 (289 mg, 1.09 mmol) [제조예 12로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 435 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 3 H) 2.64 - 2.74 (m, 1 H) 2.76 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 3 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 4 H) 7.57 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

실시예 42



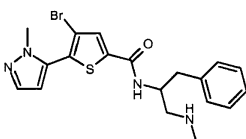
N-[3-(메틸아미노)-1-페닐프로필]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-3-페닐프로필) 메틸카르바메이트 (430 mg, 1.63 mmol) [제조예 12로부터]로 대체하고, 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (224 mg, 1.08 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺,

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.18 - 2.28 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 2.87 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 5.19 (dd, J=8.59, 6.57 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H) 7.50 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=4.04 Hz, 1 H).

실시예 43



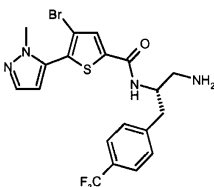
4-브로모-N-[2-(메틸아미노)-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필) 메틸카르바메이트 (0.26 g, 1.09 mmol) [제조예 12로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 435 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 2.90 - 3.01 (m, 2 H) 3.06 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.52 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 4 H) 7.57 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H).

실시예 44



N-((1S)-2-아미노-1-([4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

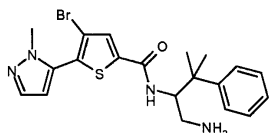
표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.22 g, 0.62 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6에 따라 황색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물

을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 489 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.04 - 3.30 (m, 4 H) 3.81 - 3.85 (m, 3 H) 4.59 (dd, J=6.32, 3.28 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H).

실시예 45



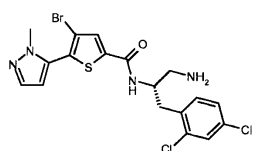
N-[1-(4-아미노메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (194 mg, 0.68 mmol)으로 대체하고, 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-(2-아미노-3-메틸-3-페닐부틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.20 g, 0.58 mmol) [제조예 16에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 448

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (s, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 3.01 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.83 - 3.86 (m, 3 H) 4.74 (dd, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.71 Hz, 3 H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

실시예 46



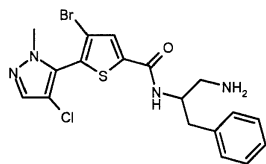
N-[(1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (135 mg, 0.47 mmol)으로 대체하고, N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (153 mg, 0.44 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 491 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (dd, J=13.89, 9.35 Hz, 1 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.62 - 4.70 (m, 1 H) 6.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H).

[1197] 실시예 47



[1198]

[1199] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1200] 표제 화합물은 4-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (2.84 g, 9.9 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 30의 절차에 따라 담황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

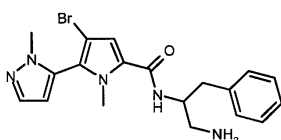
457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.95 - 3.07 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H)

4.44 (dd, J=6.44, 4.93 Hz, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 4 H) 7.59 (s, 1

H) 7.86 (s, 1 H).

[1201]

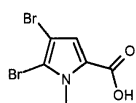
[1202] 실시예 48



[1203]

[1204] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드의 제조

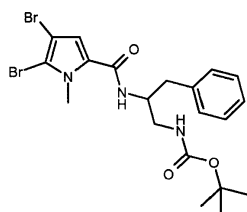
[1205] a) 4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산



[1206]

[1207] 0℃의 DMF (30 mL) 중 1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (2.1 g, 16.78 mmol)의 교반 용액에 NBS (6.3 g, 35.4 mmol)를 15분에 걸쳐 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 상기 혼합물을 70℃로 서서히 가온하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O-CHCl₃ 사이에 분배하고 수성상을 pH 3으로 조절한 다음 CHCl₃으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시켜 3:4의 5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 및 4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산의 혼합물 (3.4 g)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 206/286 (M+H)⁺.

[1208] b) 1,1-디메틸에틸 (2-{[(4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트

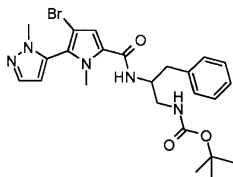


[1209]

[1210] CHCl₃ (30 mL) 중 5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 및 4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (1.3 g), 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (1.2 g, 4.8 mmol) [제조예 2로부터] 및 PyBrop (2.6 g, 5.6 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 (2.8 mL, 16.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 [1:3의 EtOAc/헥산]에 의해 정제하여 1:1의 1,1-디메틸에틸 (2-{[(5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트 및 1,1-디메틸에틸 (2-{[(4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트의 혼합물 (800 mg)을 수

특하였다: LCMS (ES) $m/z = 438/518 (M+H)^+$.

[1211] c) 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1212]

[1213] 디옥산/ H_2O (5:1, 5.6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-({[5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 및 1,1-디메틸에틸 (2-({[4,5-디브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트의 1:1 혼합물 (307 mg) 의 용액에 Cs_2CO_3 (800 mg, 2.5 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 $Pd(0)$ (44 mg, 0.04 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (157 mg, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 썰링된 튜브에서 2시간 동안 $80^\circ C$ 로 가열한 후, 테트라키스트리페닐포스핀 $Pd(0)$ (20 mg, 0.02 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (177 mg, 0.85 mmol)을 더 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2개의 이성질체: 표제 화합물 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (17 mg, 0.033 mmol) 및 1,1-디메틸에틸 [2-({[1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (20 mg, 0.05 mmol)를 수득하였다.

[1214] d) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복사미드

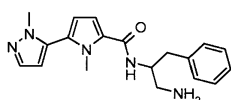
[1215] $CHCl_3$ (4 mL) 및 MeOH (1 mL)에 용해된 1,1-디메틸에틸 [3-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]아미노}-3-옥소-2-(페닐메틸)프로필]카르바메이트 (0.045 g, 0.09 mmol)를 디옥산 중의 4 M HCl (2 mL)로 처리하였다. 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 용액을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH_4OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1216] 상기로부터의 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl (150 μL)로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 418 ($M+H$)⁺, 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm
2.76 - 2.98 (m, 4 H) 3.57 (d, $J=2.78$ Hz, 3 H) 3.71 (d, $J=1.26$ Hz, 3 H) 4.28 (ddd, $J=8.27, 5.12, 2.78$ Hz, 1 H) 6.44 (dd, $J=7.58, 2.02$ Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 4 H) 7.61 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H).

[1217]

[1218] 실시예 49



[1219]

[1220] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복사미드의 제조

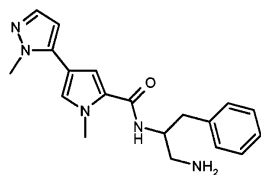
[1221] $CHCl_3$ (4 mL) 및 MeOH (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 [2-({[1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (20 mg, 0.05 mmol) [실시예 48에서 제조됨]를 디옥산 중의 4 M HCl (2 mL)로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH_4OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1222] 상기 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl (150 μL)로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 338 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.92 - 2.98 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.29 (ddd, J=8.02, 5.12, 2.53 Hz, 1 H) 6.27 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.20 (td, J=5.87, 2.65 Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 4 H) 7.57 (d, J=2.02 Hz, 1 H).

[1223]

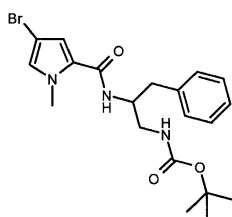
[1224] 실시예 50



[1225]

[1226] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-1-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드의 제조

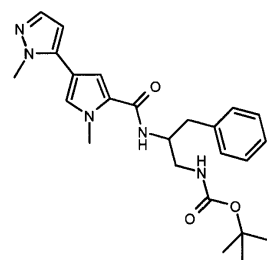
[1227] a) 1,1-디메틸에틸 (2-([4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일]카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트



[1228]

[1229] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (15 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (610 mg, 3.0 mmol), 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (748 mg, 2.99 mmol) [제조예 2의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (1.71 g, 3.67 mmol)를 첨가하였다. DIEA (1.8 mL, 10.3 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (335 mg, 26%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 438 (M+H)⁺.

[1230] b) 1,1-디메틸에틸 [2-([1-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필)카르바메이트



[1231]

[1232] 디옥산/H₂O (4:1, 6.25 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-([4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일]카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 (313 mg, 0.717 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (840 mg, 2.6 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (62 mg, 0.05 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (202 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열한 다음 H₂O와 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (285 mg, 91%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 438 (M+H)⁺.

[1233] c) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-1-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-카르복스아미드

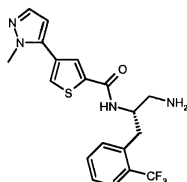
[1234] CHCl₃/MeOH (10:1, 10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-([1-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-2-일]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필)카르바메이트 (285 mg,

0.65 mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4 M, 2 mL)을 첨가하여 표제 화합물 (71 mg, 0.21 mmol, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS

(ES) m/z 338 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.77 - 2.93 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.29 (ddd, J=8.15, 4.74, 2.02 Hz, 1 H) 6.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.19 (td, J=5.56, 3.03 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 4 H) 7.41 (d, J=1.77 Hz, 1 H).

실시예 51



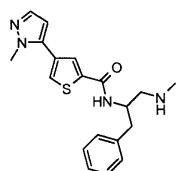
N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (232 mg, 1.11 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-

MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.09 - 3.30 (m, 4 H) 3.97 - 4.00 (m, 3 H) 4.62 - 4.72 (m, 1 H) 6.48 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, J=8.08, 4.42, 4.17 Hz, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 3 H) 7.72 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 2 H).

실시예 52



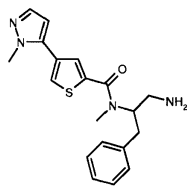
N-[2-(메틸아미노)-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필) 메틸카르바메이트 (0.32 g, 1.2 mmol) [제조예 13으로부터]로 대체하고, 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (220 mg, 1.06 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺,

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 2.81 (td, J=11.81, 7.96 Hz, 2 H) 2.87 - 2.97 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 6.45 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 4 H) 7.50 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=13.14 Hz, 2 H).

[1246] 실시예 53



[1247]

[1248] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

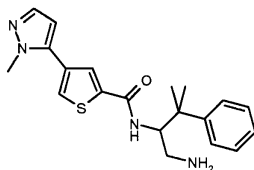
[1249] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[2-(메틸아미노)-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.7 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체하고, 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (150 mg, 0.72 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-

MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.86 (s, 3 H) 2.97 (dd, J=14.02, 8.72 Hz, 2 H) 3.12 - 3.23 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 6.47 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 5 H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.52 Hz, 1 H).

[1250]

[1251] 실시예 54



[1252]

[1253] N-[1-(아미노메틸)-2-메틸-2-페닐프로필]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

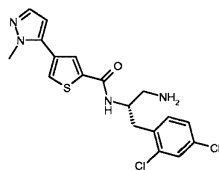
[1254] 표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (129 mg, 0.62 mmol)으로 대체하고, 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-(2-아미노-3-메틸-3-페닐부틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.20 g, 0.58 mmol) [제조예 14의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 369 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 1.36 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 2.61 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 4.49 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.23 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.47 - 7.52 (m, 3 H) 7.89 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.52 Hz, 1 H)).

[1255]

[1256] 실시예 55



[1257]

[1258] N-[(1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1259] 표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (99 mg, 0.48 mmol)으로 대체하고, N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (155 mg, 0.44 mmol) [제조예 6

의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

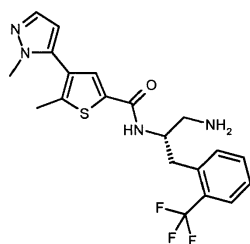
LC-

MS (ES) m/z 411 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.05 - 3.28 (m, 4 H)
3.97 (s, 3 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 6.47 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 7.34
- 7.37 (m, 1 H) 7.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=1.52 Hz,
1 H) 7.90 (d, J=1.52 Hz, 1 H).

[1260]

[1261]

실시예 56



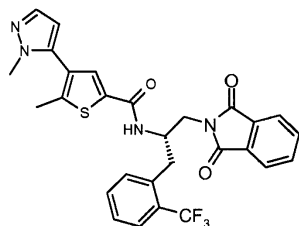
[1262]

[1263]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1264]

a) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[1265]

[1266]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (15 mL) 중의 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (206 mg, 0.93 mmol) [제조예 9의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (209 mg, 0.60 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (340 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.81 mL, 4.65 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (112 mg, 0.203 mmol, 22%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

[1267]

b) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[1268]

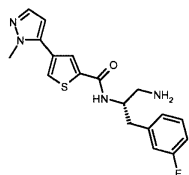
50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (6 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중의 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (112 mg, 0.203 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (40 μL, 1.3 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료된 후, 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[1269]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (43 mg, 0.102 mmol, 50% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 3.01 (m, 1 H) 3.08 (d, $J=6.57$ Hz, 3 H) 3.76 - 3.83 (m, 3 H) 4.47 (m, 1 H) 6.37 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.41 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.57 - 7.63 (m, 1 H) 7.68 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 3 H) 8.96 (s, 1 H).

실시예 57

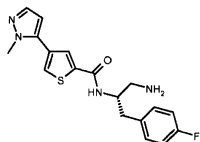


N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (222 mg, 1.07 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (357 mg, 1.2 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 359 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.96 - 3.06 (m, 4 H) 3.92 - 3.98 (m, 3 H) 4.40 (dd, $J=8.08, 5.56$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.02 (td, $J=8.46, 2.02$ Hz, 1 H) 7.14 (t, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.47 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 3 H) 8.34 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 9.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H).

실시예 58

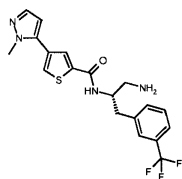


N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (138 mg, 0.66 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (196 mg, 0.66 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길쭉 역상 크로마토그래피 (5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 359 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.80 - 3.03 (m, 4 H) 3.89 - 3.97 (m, 3 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.12 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H) 7.29 (dd, $J=8.34, 5.56$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.92 (br. s, 3 H) 7.96 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

[1281] 실시예 59



[1282]

[1283] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

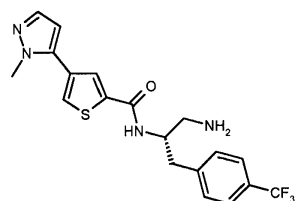
[1284] 표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (189 mg, 0.91 mmol)으로 대체하고, 2-{{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-{{(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (297 mg, 0.85 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.06 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 3.91 - 3.98 (m, 3 H) 4.35 - 4.45 (m, 1 H) 6.46 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.98 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.23 (s, 3 H) 8.32 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 9.11 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[1285]

[1286] 실시예 60



[1287]

[1288] N-((1S)-2-아미노-1-{{4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

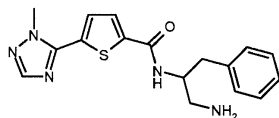
[1289] 표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (240 mg, 0.9 mmol)으로 대체하고, 2-{{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-{{(2S)-2-아미노-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (278 mg, 0.80 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.04 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 4.42 (s, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 1 H) 7.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.05 - 8.32 (br. m, 3H) 8.34 (m, 1H) 8.9 - 9.2 (br. s, 1 H).

[1290]

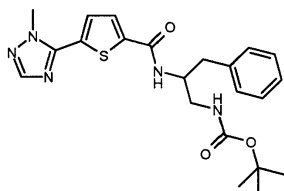
[1291] 실시예 61



[1292]

[1293] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1294] a) 1,1-디메틸에틸 [2-({[5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1295]

[1296]

디옥산/H₂O (5:1, 3.1 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [3-페닐-2-({[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필]카르바메이트 (154 mg, 0.32 mmol) [실시예 3의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 Cs₂CO₃ (415 mg, 1.27 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (29 mg, 0.03 mmol) 및 5-요오도-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (95 mg, 0.46 mmol) [제조예 15의 절차에 따라 제조됨]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링턴 튜브에서 12시간 동안 85°C로 가열하였다. 반응물을 H₂O와 CHCl₃ 사이에 분배하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (35-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (61 mg, 28%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 521.

[1297]

b) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1298]

CHCl₃/MeOH (10:1, 10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-({[5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (61 mg, 0.12 mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4 M, 1 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 완료된 후, 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다. 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (30 mg, 0.09 mmol, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm

2.79 - 2.91 (m, 3 H) 2.94 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 7.18

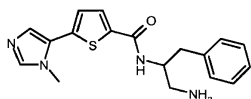
(ddd, J=8.27, 5.75, 3.16 Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 4 H) 7.63 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.75

(d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

[1299]

[1300]

실시예 62



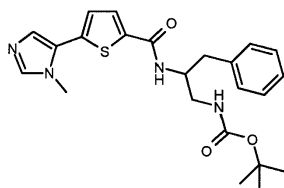
[1301]

[1302]

N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1303]

a) 1,1-디메틸에틸 [2-({[5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1304]

[1305]

디옥산/H₂O (5:1, 1.4 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-페닐-2-({[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)에틸]카르바메이트 (72 mg, 0.15 mmol) [실시예 3의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 Cs₂CO₃ (200 mg, 0.61 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (8.5 mg, 0.01 mmol) 및 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸 (64 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링턴 튜브에서 12시간 동안 85°C로 가열하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 H₂O (25 mL)와 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (35-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19.6 mg, 31%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 441.

[1306]

b) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1307] $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1, 5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-([5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트 (19.6 mg, 0.04 mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응이 완료된 후, 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[1308] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (19 mg, 0.05 mmol, 정량적)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400

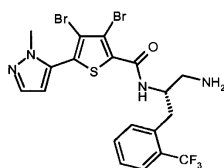
MHz, MeOD) δ ppm 2.77 - 2.83 (m, 1 H) 2.85 - 2.91 (m, 2 H) 2.93 - 2.99 (m, 1 H)

3.82 (s, 3 H) 4.30 (ddd, $J=8.08, 4.80, 1.77$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.31 (m, 7 H) 7.69 (d,

$J=4.04$ Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H).

[1309]

[1310] 실시예 63



[1311]

[1312] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-3,4-디브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1313] 표제 화합물은 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 3,4-디브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (253 mg, 0.69 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH_4OH) 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 길슨 역상 크로마토그래피 (5-95% H_2O (1% TFA) / MeCN (1% TFA))에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였다:

LC-

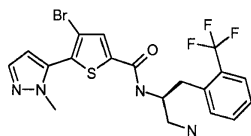
MS (ES) m/z 569 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.14 - 3.30 (m, 4 H)

3.82 (s, 3 H) 4.73 (dd, $J=9.47, 4.67$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.50

(m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 3 H) 7.74 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H).

[1314]

[1315] 실시예 64



[1316]

[1317] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1318] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (143 mg, 0.50 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

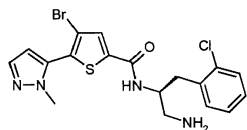
488 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.15 (s, 2 H) 3.23 (s, 2 H) 3.84 (s, 3

H) 4.65 (s, 1 H) 6.52 - 6.57 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.72 (s, 1 H)

7.81 (s, 1 H).

[1319]

[1320] 실시예 65



[1321]

[1322] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-클로로페닐)메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

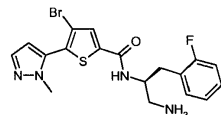
[1323] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (143 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2-클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (157 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS

(ES) m/z 455 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.11 (s, 1 H) 3.22 (s, 1 H) 3.27 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.70 (s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.26 (s, 2 H) 7.41 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

[1324]

[1325] 실시예 66



[1326]

[1327] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

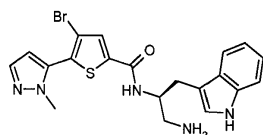
[1328] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (143 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (149 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 담황색 고체로 제조하였다:

LC-MS

(ES) m/z 438 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.00 (s, 1 H) 3.09 (s, 1 H) 3.15 (dd, J=3.41, 1.64 Hz, 2 H) 3.83 (s, 4 H) 4.58 (s, 1 H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.59 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H).

[1329]

[1330] 실시예 67



[1331]

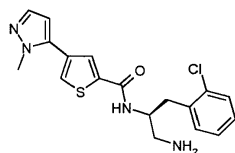
[1332] N-[(1S)-2-아미노-1-(1H-인돌-3-일메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1333] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (143 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (160 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS

(ES) m/z 459 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.15 (dt, J=10.42, 6.79 Hz, 3 H) 3.27 (dd, J=4.04, 2.27 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.63 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H).

실시예 68



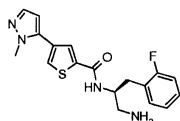
N-((1S)-2-아미노-1-[(2-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2-클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (157 mg, 0.5 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z

375 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 3 H) 4.23 (s, 3 H) 4.75 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.38 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.32 (s, 1 H).

실시예 69



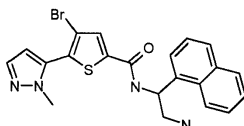
N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (149 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS

(ES) m/z 359 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 4.59 - 4.67 (m, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 8.12 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).

실시예 70



N-[2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

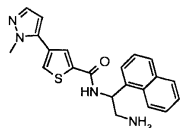
표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트 (143 mg, 0.5 mmol) [제조예 16으로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 456 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.60 (s, 1 H) 3.72 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 6.33 (d, J=10.11 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 3 H) 7.64 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

[1349]

[1350] 실시예 71



[1351]

[1352] N-[2-아미노-1-(1-나프탈레닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

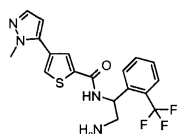
[1353] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(1-나프탈레닐)에틸]카르바메이트 (143 mg, 0.5 mmol) [제조예 16으로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-

MS (ES) m/z 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.62 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 3.67 - 3.78 (m, 1 H) 4.08 - 4.10 (m, 3 H) 6.35 (s, 1 H) 6.73 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.76 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.10 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.23 - 8.27 (m, 2 H).

[1354]

[1355] 실시예 72



[1356]

[1357] N-{2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

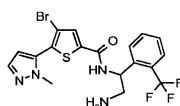
[1358] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {2-아미노-2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}카르바메이트 (152 mg, 0.5 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.36 - 3.39 (m, 1 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 5.86 - 5.91 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H).

[1359]

[1360] 실시예 73



[1361]

[1362] N-{2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

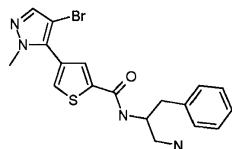
[1363] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {2-아미노-2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}카르바메이트 (152 mg, 0.5 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 474 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

ppm 3.37 (s, 1 H) 3.65 (s, 1 H) 3.89 - 4.00 (m, 3 H) 5.88 (s, 1 H) 6.76 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.77 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 7.91 - 8.03 (m, 2 H) 8.26 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

[1364]

[1365] 실시예 74



[1366]

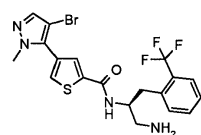
[1367] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1368] 표제 화합물은 NCS를 NBS (194 mg, 1.09 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 418 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.23 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 4 H) 7.58 (s, 1 H) 7.96 (s, 2 H).

[1369]

[1370] 실시예 75



[1371]

[1372] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

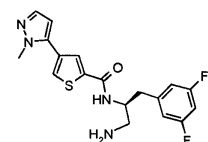
[1373] 표제 화합물은 NCS를 NBS (67 mg, 0.5 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 25의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-

MS (ES) m/z 488 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.66 (dd, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.98 (s, 2 H).

[1374]

[1375] 실시예 76



[1376]

[1377] N-((1S)-2-아미노-1-((3,5-디플루오로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

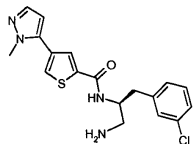
[1378] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (158 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 담황색 고체로 제조하였다:

LC-MS

(ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.94 - 3.06 (m, 4 H) 3.95 (s, 3 H) 4.40 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.00 - 7.10 (m, 3 H) 7.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.10 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H).

[1379]

[1380] 실시예 77



[1381]

[1382] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

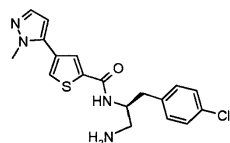
[1383] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-클로로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (157 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES)

m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.92 - 3.98 (m, 3 H) 4.36 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 8.17 (s, 3 H) 8.85-9.07 (m, 1 H).

[1384]

[1385] 실시예 78



[1386]

[1387] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

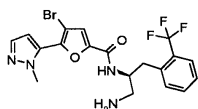
[1388] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (104 mg, 0.5 mmol)으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-((2S)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (157 mg, 0.5 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES)

m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.92 - 2.97 (m, 2 H) 2.99 - 3.04 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 6.43 - 6.50 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 4 H) 7.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.21 (s, 3 H) 8.94-9.10 (m, 1 H).

[1389]

[1390] 실시예 79



[1391]

[1392] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

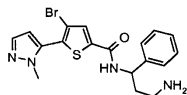
[1393] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (135 mg, 0.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 472

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.11 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 4.70 (s, 1 H) 6.87 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1 H).

[1394]

[1395] 실시예 80



[1396]

[1397] N-(3-아미노-1-페닐프로필)-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1398] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [3-(메틸아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (125 mg, 0.5 mmol) [제조예 3으로부터]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

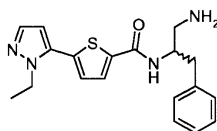
LC-MS (ES) m/z 420 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.25 - 2.37 (m, 2 H) 2.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 5.22 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 7.44 (dt, J=15.09, 7.48 Hz, 4 H) 7.58.

[1399]

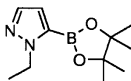
[1400] 실시예 81

[1401] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조



[1402]

[1403] a) 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[1404]

[1405] THF (50 mL) 중 NaH (광유 중의 60%, 2.2 g, 55 mmol)의 현탁액에 실온에서 THF (10 mL) 중 피라졸 (3.4 g, 50 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 상기 현탁액에 EtI (7.75 g, 50 mmol)를 적가하였다. 반응이 완료된 후 (20시간), 현탁액을 여과하고 생성된 용액을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

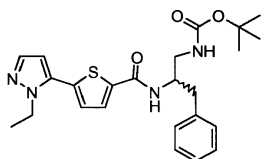
[1406] 0℃에서, 상기 4-메틸 피라졸 (대략 50 mmol) 용액에 n-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 22 mL, 55 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 -78℃로 냉각시켰다 (문헌 [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]). 반응 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (10.2 g, 55 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 15분 후, 반응물을 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 황갈색 고체 (9.8 g, 89%)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[RB(OH)₂]에

대한 LCMS (ES) m/z 141 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.36 (s, 12 H)

[1407]

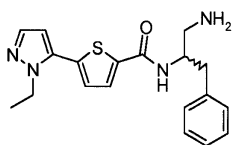
[1408] b) 1,1-디메틸에틸 [2-({[5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1409]

[1410] 디옥산/H₂O (5:1, 6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-({[5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (30 mg, 26 μmol) 및 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (64 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (hex/EtOAc, 40-60%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.074 g, 71%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺.

[1411] c) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1412]

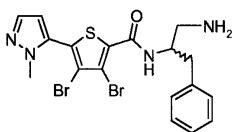
[1413] 1,1-디메틸에틸 [2-({[5-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (74 mg, 0.16 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고 TFA (1 mL)로 처리하였다. 1시간 후, 상기 용액을 농축시킨 다음 DCM (1% NH₄OH) 중 4% MeOH를 사용하여 실리카를 통해 중성화시켰다. 표제 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 40-10%)로 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염 (47 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 6.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 10.1, 13.1 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 및 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1414]

[1415] 실시예 82

[1416] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3,4-디브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조



[1417]

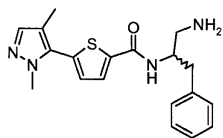
[1418] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (3-페닐-2-({[3,4,5-트리브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필)카르바메이트 (120 mg, 0.20 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 499 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.27 (d, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.1, 9.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 및 1.96 (s, 3H).

[1419]

[1420] 실시예 83

[1421] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조



[1422]

[1423] a) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[1424] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (64.0 mg, 0.23 mmol) [제조예 17로부터]로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (2-{{(5-브로모-3-티에닐)카르보닐}아미노}-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-{{(5-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트 (110 mg, 0.25 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

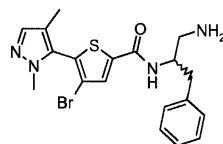
LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400

MHz) δ ppm 7.75 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 12.9, 10.1 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H) 및 2.10 (s, 3H).

[1425]

[1426] 실시예 84

[1427] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조



[1428]

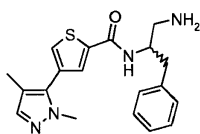
[1429] 표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (77 mg, 0.23 mmol) [제조예 17로부터]로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-{{(4,5-디브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트 (150 mg, 0.29 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 434 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 10.6, 13.1 Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 및 1.99 (s, 3H).

[1430]

[1431] 실시예 85

[1432] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조



[1433]

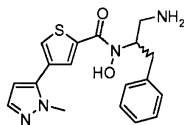
[1434] 표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (220 mg, 1.0 mmol) [제조예 17로부터]로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트 (150 mg, 0.34 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.14-8.13 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 및 2.21 (s, 3H).

[1435]

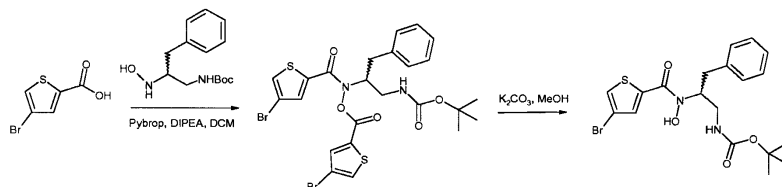
[1436] 실시예 86

[1437] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-N-히드록시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조



[1438]

[1439] a) 1,1-디메틸에틸 {2-[[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐](히드록시)아미노}-3-페닐프로필}카르바메이트

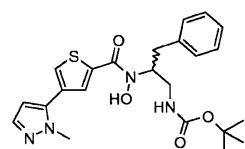


[1440]

[1441] DCM (10 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (1.0 g, 4.83 mmol)의 용액에 PyBrop (3.4 g, 7.24 mmol) 및 휴닉 염기 (2 mL, 12.6 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-(히드록시아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (641 mg, 2.41 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 1,1-디메틸에틸 [2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐){[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]옥시}아미노]-3-페닐프로필}카르바메이트를 수득하였다. LC-MS (ES) m/z = 645 (M+H)⁺.

[1442] MeOH (5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐){[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]옥시}아미노]-3-페닐프로필}카르바메이트의 용액에 K₂CO₃ (1.0 g, 7.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (EtOAc/헥산, 30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (410 mg, 2 단계에 걸쳐 37%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 456 (M+H)⁺.

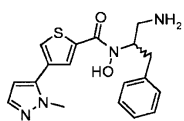
[1443] b) 1,1-디메틸에틸 [2-(히드록시{[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1444]

[1445] 디옥산/H₂O (5:1, 6 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {2-[[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐](히드록시)아미노}-3-페닐프로필}카르바메이트 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (91 mg, 0.66 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (23 mg, 0.022 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (68 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 75°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음 실리카 (EtOAc/Hex, 20-40%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 87%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 456 (M+H)⁺.

[1446] c) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-N-히드록시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[1447]

[1448] 1,1-디메틸에틸 [2-(히드록시{[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (84 mg, 0.19 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고 TFA (1 mL)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 40-10%)에 의해 정제하고 농축시켜 표제 화합물의 비스-

TFA 염 (51.2 mg, 64.8%)을 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z 357 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400

MHz) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 5.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 13.1, 10.6 Hz, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 및 2.95 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H)

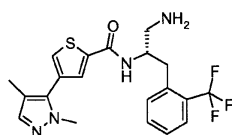
[1449]

[1450]

실시예 87

[1451]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

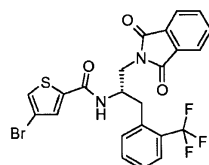


[1452]

[1453]

a)

4-브로모-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



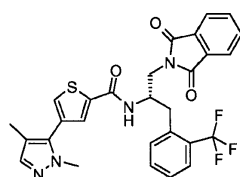
[1454]

[1455]

25°C의 DCM (2 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (80 mg, 0.39 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노 포스폰늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (218 mg, 0.47 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.2 mL, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 디아민 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (165 mg, 0.43 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, CH₃Cl 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (206 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 538 (M+H)⁺.

[1456]

b) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



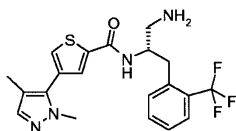
[1457]

[1458]

디옥산/H₂O (5:1, 6 mL) 중 4-브로모-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (200 mg, 0.37 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.17 g, 1.23 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (42 mg, 0.036 mmol) 및 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (413 mg, 1.86 mmol) [제조예 17로부터]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실팀된 튜브에서 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (10-50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 표제 화합물 (192 mg, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 553 (M+H)⁺.

[1459]

c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1460]

[1461]

4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로 메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (110 mg, 0.198 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH_2NH_2 (0.5 mL, 15.93 mmol)로 처리하였다. 반응물을 10시간 동안 교반한 다음 농축시키고, DCM (2 mL) 중의 잔류물을 TFA (1.0 mL)로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고 잔류물을 역상 HPLC (C18 컬럼: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 40-10%)에 의해 정제하고 농축시켜 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 실리카 플리그 (90:9:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다. 이어 서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (62 mg, 34.6%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 7.3 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.41-3.19 (m, 4H), 및 2.24 (s, 3H).

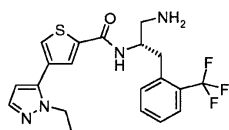
[1462]

[1463]

실시예 88

[1464]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로 메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1465]

[1466]

표제 화합물은 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (104 mg, 0.47 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 87의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.35-8.31 (m, 2H), 8.21 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 3H), 3.40-3.17 (m, 4H), 및 1.57 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

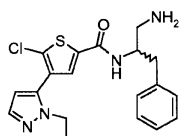
[1467]

[1468]

실시예 89

[1469]

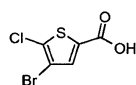
N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1470]

[1471]

a) 5-클로로-4-메틸-2-티오펜카르복실산



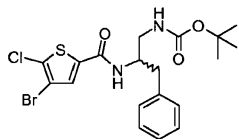
[1472]

[1473]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (2.07 g, 10 mmol)의 용액에 NCS (2.7 g, 15 mmol)를 한번에 첨가 하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 10시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 첨가한 후에 목

적하는 생성물이 침전되었다. 백색 고체를 여과하고 고진공하에 건조시켜 1.9 g (79%)을 수득하였다. LC-MS (ES) m/z = 242 (M+H)⁺.

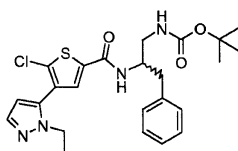
[1474] b) 1,1-디메틸에틸 (2-((4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1475]

[1476] 25°C의 DCM (50 mL) 중 5-클로로-4-메틸-2-티오펜카르복실산 (242 mg, 1.0 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (2.5 mL, 14.60 mmol)의 용액에 PyBrOP (2.5 g, 5.30 mmol)를 한번에 첨가하였다. 30분 후, 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (250 mg, 1.0 mmol)를 한번에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 10-40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (460 mg, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 474 (M+H)⁺.

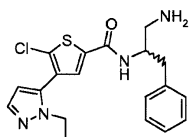
[1477] c) 1,1-디메틸에틸 [2-((5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[1478]

[1479] THF (5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (2-((4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 Na₂CO₃ (2 N, 0.3 mL, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 24 μmol) 및 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (92 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하의 쉐어링된 튜브에서 80°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (hex/EtOAc, 20-50%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (74 mg, 72%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 489 (M+H)⁺.

[1480] d) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1481]

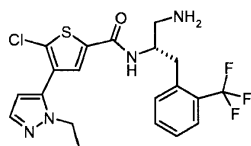
[1482] 1,1-디메틸에틸 [2-((5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (61 mg, 0.12 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고 TFA (1 mL)로 처리하였다. 0.5시간 후, 상기 용액을 농축시킨 다음 DCM (1% NH₄OH) 중 4% MeOH를 사용하여 실리카를 통해 중성화시켰다. 표제 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 40-10%)로 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염 (41 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z = 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.61(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 6.41 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 및 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H).

[1483]

[1484] 실시예 90

[1485] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1486]

[1487]

a)

5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

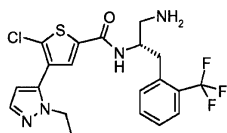
[1488]

[1489]

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-{[(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 4-브로모-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (150 mg, 0.26 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 89(c)의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다: LC-MS (ES) m/z 587 (M+H)⁺.

[1490]

b) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1491]

[1492]

MeOH/THF (5 mL/0.5 mL) 중 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (110 mg, 0.19 mmol)의 용액에 히드라진 (0.5 mL, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시킨 다음 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 40-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시키고 수산화암모늄으로 중성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (수정, 37%)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 디-HCl 염으로서 표제 화합물 (26 mg, 26%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 457

(M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.37-3.16 (m, 4H), 및 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

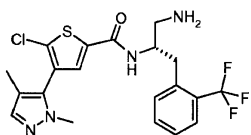
[1493]

[1494]

실시예 91

[1495]

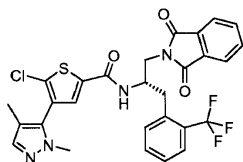
N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1496]

[1497]

a) 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[1498]

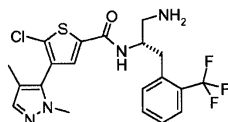
[1499]

THF (5 mL) 중 4-브로모-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드 (260 mg, 0.46 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (2 N, 0.7 mL, 1.4 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40 mg, 48 μmol) 및 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (303 mg, 1.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하의 쉐링된 튜브에서 75°C로 가열하였다. 8시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 상에서 정제하여 표제 화합물 (196 mg, 73.4%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 587$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1500]

b) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[1501]



[1502]

MeOH/THF (2 mL/0.5 mL) 중 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드 (196 mg, 0.34 mmol)의 용액에 히드라진 (0.5 mL, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시킨 다음 실리카 (CHCl_3 (0.5% NH_4OH) 중 50% MeOH) 상에서 정제하여 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (수성, 37%)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 디- HCl 염으로서 표제 화합물 (107 mg, 51%)을 수득하였다:

LC-

MS (ES) $m/z = 457$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR ($\text{d}_4\text{-MeOD}$, 400 MHz) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.33-3.14 (m, 4H), 및 2.10 (s, 3H).

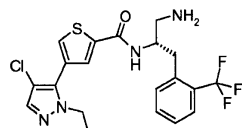
[1503]

[1504]

실시예 92

[1505]

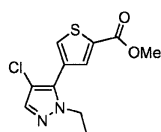
N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[1506]

[1507]

a) 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1508]

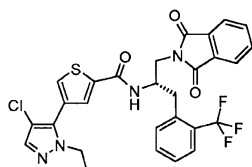
[1509]

디옥산/ H_2O (5:1, 6 mL) 중 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (1.0 g, 4.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.86 g, 13.5 mmol), 테트라키스(트리페닐)포스핀 $\text{Pd}(0)$ (260 mg, 0.23 mmol) 및 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.3 g, 5.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (hex/EtOAc , 20-40%) 상에서 정제하여

메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.7 g, 66%)를 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 237$ (M+H)⁺.

[1510] THF (10 mL) 중 상기 화합물 (0.5 g, 2.11 mmol)의 용액에 NCS (0.364 g, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (헥산/EtOAc, 10-20%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.45 g, 78%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

[1511] (b) 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드

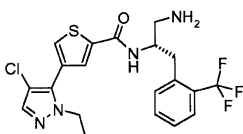


[1512]

[1513] THF/H₂O (5 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.3 g, 1.1 mmol)의 용액에 KOH (0.2 g, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50°C로 가열한 다음 농축시키고, H₂O (2 mL)로 희석하였다. 수성 HCl을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 수집한 유기 분획을 진공하에 농축시켜 조 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (260 mg)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다. LC-MS (ES) $m/z = 256$ (M+H)⁺.

[1514] 25°C의 DCM (5 mL) 중 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (0.26 g, 1.0 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.35 g, 1.1 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol)의 용액에 PyBrOP (0.6 g, 1.2 mmol)를 한번에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.54 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 588$ (M+H)⁺.

[1515] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1516]

[1517] 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (350 mg, 0.60 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.5 mL, 15.93 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, CHCl₃ (0.5% NH₄OH) 중 2-5% MeOH)에 의해 정제하여 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 MeOH에서 HCl (수성)로 처리하여 표제 화합물 (0.16 g, 51%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

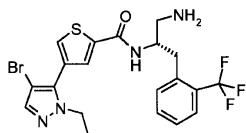
LC-MS

(ES) $m/z = 457$ (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.97-7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36-3.12 (m, 4H), 및 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1518]

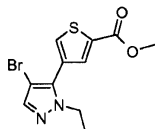
[1519] 실시예 93

[1520] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1521]

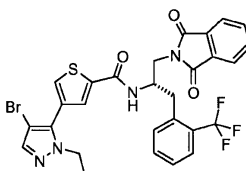
[1522] a) 메틸 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1523]

[1524] THF (5 mL) 중 메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.45 g, 1.9 mmol) [실시예 92(a) 참조]의 용액에 NBS (0.33 g, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 70℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/헥산, 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.47 g, 78%)을 수득하였다. LC-MS (ES) $m/z = 316 (M+H)^+$.

[1525] b) 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드

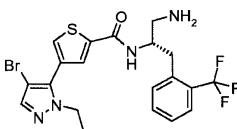


[1526]

[1527] THF/H₂O (5 mL/1 mL) 중 메틸 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.2 g, 0.63 mmol)의 용액에 KOH (0.15 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 50℃로 가열한 다음 농축시키고, H₂O (2 mL)로 희석하였다. 수성 HCl을 사용하여 pH를 6으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 수집한 유기 분획을 진공하에 농축시켜 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다. LC-MS (ES) $m/z = 302 (M+H)^+$.

[1528] 25℃의 DCM (5 mL) 중 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복산 (156 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.18 g, 0.52 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol)의 용액에 PyBrOP (0.29 g, 0.62 mmol)를 한번에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.281 g, 86%)을 수득하였다. LC-MS (ES) $m/z = 632 (M+H)^+$.

[1529] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



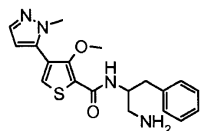
[1530]

[1531] 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드 (250 mg, 0.39 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.5 mL, 15.93 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 [실리카, CHCl₃ (0.5% NH₄OH) 중 2-10% MeOH]에 의해 정제하여 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 MeOH에서 HCl (수성)로 처리하여 표제 화합물 (144 mg, 51%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 502 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.93-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.37-3.11 (m, 4H), 및 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1532]

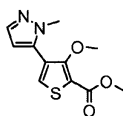
[1533] 실시예 94



[1534]

[1535] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

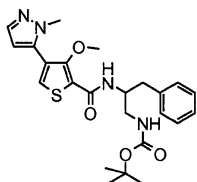
[1536] a) 메틸 3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1537]

[1538] 디옥산 (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-브로모-3-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 0.10 mmol) (문헌 [Corral, C.; El-Ashmawy, M.B.; Lissavetzky, J.; Basilio, A.; Giraldez, A.; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 22; 1987; 251-254]에 따라 제조됨), 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (250 mg, 1.20 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 49.8 μ mol) 및 K₂CO₃ (550 mg, 3.98 mmol)을 썰링된 튜브에서 합하였다. 80°C에서 12시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 0.5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (215 mg, 86%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

[1539] b) 1,1-디메틸에틸 [2-([3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트



[1540]

[1541] i) 6 N NaOH (4 mL) 및 THF (4 mL) 중 메틸 3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (215 mg, 0.853 mmol)의 용액을 70°C에서 썰링된 튜브에서 교반하였다. 2시간 후, 상기 용액을 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시킨 다음 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 239 (M+H)⁺.

[1542] ii) DCM (8 mL) 중 조 산 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (210 mg, 0.844 mmol) [제조예 2로부터] 및 디이소프로필에틸 아민 (735 μ L, 4.22 mmol)의 용액에 PyBrop (472 mg, 1.01 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z = 471 (M+H)⁺.

[1543] c) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

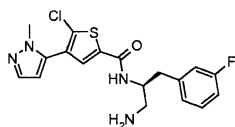
[1544] TFA-DCM (3 mL, 1:2) 중 1,1-디메틸에틸 [2-([3-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트 (단계 b로부터의 조 물질)의 용액을 25°C에서 교반하였다. 30분 후, 상기 용액을 톨루엔 공비혼합물과 함께 농축시키고 잔류물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 3% MeOH)를 통해 중성화시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다.

[1545] 이어서, MeOH 중 용액으로서의 상기 유리 염기를 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하여 HCl 염으로서 표제 화합물 (270 mg, 2 단계에 걸쳐 86%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 371 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06 (br. s., 3 H) 7.91 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 4 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 6.39 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.52 (br. s., 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 2.97 - 3.05 (m, 4 H).

[1546]

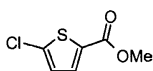
[1547] 실시예 95



[1548]

[1549] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

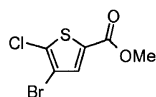
[1550] a) 메틸 5-클로로-2-티오펜카르복실레이트



[1551]

[1552] MeOH (200 mL) 중 5-클로로-2-티오펜카르복실산 (20 g, 123 mmole)의 용액에 농축된 H₂SO₄ (5 mL)를 첨가하였다. 12시간 동안 55℃로 가열한 후, 반응 용액을 농축시키고 DCM (250 mL)으로 희석하였다. 상기 DCM 용액을 수성 NaHCO₃으로 세척한 다음 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (21.5 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 178 (M+H)⁺.

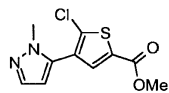
[1553] b) 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트



[1554]

[1555] 1 L 둥근바닥 플라스크에 CHCl₃ (250 mL) 중에 용해된 염화알루미늄 (11.32 g, 85 mmol) 및 메틸 5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (10 g, 56.6 mmol)를 첨가하였다. Br₂ (4.08 mL, 79 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 25℃에서 6시간 동안 교반한 후, 연주황색 반응 용액을 포화된 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 9:1) 상에서 정제하여 생성물 (12 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES) m/z 256 (M+H)⁺.

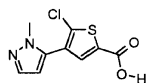
[1556] c) 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1557]

[1558] 300 mL 쉐링된 플라스크에 1,4-디옥산 (50 mL) 및 H₂O (6 mL) 중 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (8.14 g, 39.1 mmol), 탄산칼륨 (12.98 g, 94 mmol), 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (8 g, 31.3 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.40 g, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 75℃에서 90분 동안 교반한 후, 반응 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 반응 잔류물을 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 2:1) 상에서 정제하여 생성물 (5.7 g, 70%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 258 (M+H)⁺.

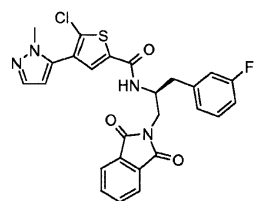
[1559] d) 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1560]

[1561] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (50 mL) 및 MeOH (50 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (4.4 g, 17.14 mmol) 및 수산화나트륨 (28.6 mL, 171 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음 2.5 M HCl을 사용하여 산성 (pH: 대략 2)으로 만들고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 회백색 고체 (4.2 g, 94%)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 243 (M+H)⁺.

[1562] e) 5-클로로-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1563]

[1564] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄 (DCM) (150 mL) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (4.2 g, 17.31 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (6.37 g, 19.04 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨], N,N-디이소프로필 에틸아민 (4.53 mL, 26.0 mmol) 및 Pybrop (12.05 g, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 H₂O (2 x 100 mL)로 세척하고 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼에 첨가한 다음 [EtOAc/헥산, 1:1]로 용리하여 생성물 (7.8 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 524 (M+H)⁺.

[1565] f) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

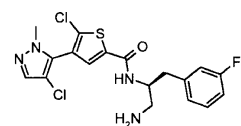
[1566] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (75 mL) 및 메탄올 (75 mL) 중 5-클로로-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (7.8 g, 14.91 mmol) 및 히드라진 (14.50 mL, 298 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 침전물을 여과하고 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 90:9:1] 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1567] 상기 유리 염기 생성물을 디옥산 중의 4 M HCl (15 mL)로 처리하였다. 5분 후, 상기 용액을 농축시키고 진공하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물 (6.8 g, 95%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 467 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ
ppm 7.97 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H).

[1568]

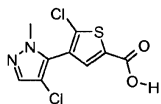
[1569] 실시예 96



[1570]

[1571] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

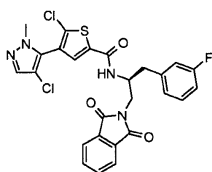
[1572] a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1573]

[1574] 500 mL 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (100 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (5 g, 19.48 mmol) [실시예 95로부터] 및 NCS (3.12 g, 23.37 mmol)를 첨가하였다. 4시간 동안 70°C에서 교반한 후, 황색 반응 용액을 6 M NaOH (32 mL, 195 mmole)로 처리하고 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 H₂O (50 mL) 및 DCM (200 mL)으로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 6 N HCl을 사용하여 수성층을 산성으로 만들었다. 산성 수용액을 DCM (3 x 200 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 [2.6 g, 48%]을 황갈색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 277 (M+H)⁺.

[1575] b) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드



[1576]

[1577] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄 (DCM) (150 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (6 g, 21.65 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (7.25 g, 21.65 mmol) [제조에 6의 절차에 따라 제조됨], N,N-디이소프로필 에틸아민 (5.67 mL, 32.5 mmol) 및 Pybrop (15.08 g, 32.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 H₂O (2 x 100 mL)로 세척하고 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼에 첨가하고 [EtOAc/헥산, 1:1]으로 용리하여 생성물 [9.0 g, 74%]을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 558 (M+H)⁺.

[1578] c) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[1579] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (75 mL) 및 메탄올 (75 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드 (9 g, 16.15 mmol) 및 히드라진 (15.69 mL, 323 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 침전물을 여과하고 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 90:9:1] 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1580] 상기 유리 염기 생성물을 디옥산 중의 4 M HCl (15 mL)로 처리하였다. 5분 후, 생성물 용액을 농축시키고 진공하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물 (6.5 g, 91%)을 수득하였다:

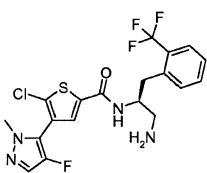
LCMS (ES) m/z 428 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 7.75 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 6.98 (m, 1 H),

4.54 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.24 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H).

[1581]

[1582] 실시예 97

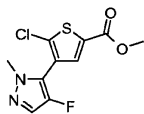


[1583]

[1584] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-

2-티오펜카르복스아미드의 제조

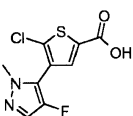
- [1585] a) 메틸 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1586]

- [1587] 아세트니트릴 (4.864 ml) 및 H₂O (486 μ l) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 0.974 mmol) [실시에 95의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 셀렉트플루오르 (449 mg, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 썰링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반한 후, 추가량의 셀렉트플루오르 (449 mg, 1.266 mmol)를 한번에 첨가하였다. 12시간 교반한 후, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM-THF로 여러 번 세척하고 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (65 mg, 0.237 mmol, 24.30% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다; LCMS (ES) m/z 274, 276 (M, M+H).

- [1588] b) 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

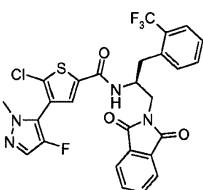


[1589]

- [1590] 6 N 수산화나트륨 (0.39 ml, 2.37 mmol) 및 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (65 mg, 0.237 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (54 mg, 0.17 mmol, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ES) m/e 261, 263 (M, M+2)+.

[1591]

- c) 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

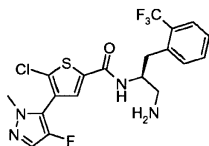


[1592]

- [1593] 25℃의 DCM 중 5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (53 mg, 0.203 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (78 mg, 0.203 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.18 ml, 1.02 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (95 mg, 0.203 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (106 mg, 0.129 mmol, 63.5% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다; LCMS (ES) m/e 591, 593 (M, M+H)+.

[1594]

- d) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1595]

[1596]

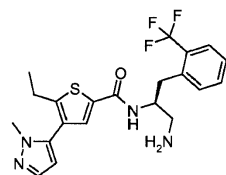
25℃의 테트라히드로푸란 (1.095 ml) 및 메탄올 (1.095 ml) 중 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펴 카르복사미드 (106 mg, 0.179 mmol)의 용액에 히드라진 (0.056 ml, 1.79 mmol)을 적가하였다. 48시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 건조-로딩하고 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH), 먼저 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 추가로 2%-95% 이동상을 사용하는 길슨 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 수득하였다. 상기 화합물을 실리카 플러그 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)를 통해 중성화시키고, 농축시킨 다음 MeOH (2 ml) 중의 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (500 uL)을 첨가하여 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펴카르복사미드의 HCl 염 (17 mg, 0.029 mmol, 16.16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.71 (br. s., 3 H) 7.66 - 7.70 (m, 2H) 7.54 - 7.61 (m, 2H) 7.41 - 7.44 (m, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 4 H).

[1597]

[1598]

실시예 98



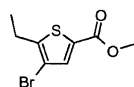
[1599]

[1600]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펴카르복사미드의 제조

[1601]

a) 메틸 4-브로모-5-에틸-2-티오펴카르복실레이트



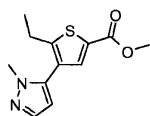
[1602]

[1603]

메탄올 (21.27 ml) 중 4-브로모-5-에틸-2-티오펴카르복실산 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 황산 (0.23 mL, 4.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. H₂O (50 mL)를 첨가하고, 반응물을 아이스-배스에서 0℃로 냉각시켰다. pH를 대략 12로 조절한 다음 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 4-브로모-5-에틸-2-티오펴카르복실레이트 (1.060 g, 4.25 mmol, 100% 수율)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 248, 250 (M, M+2)⁺.

[1604]

b) 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펴카르복실레이트



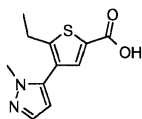
[1605]

[1606]

메틸 4-브로모-5-에틸-2-티오펴카르복실레이트 (300 mg, 1.204 mmol), 탄산칼륨 (832 mg, 6.02 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (326 mg, 1.565 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (30.8 mg, 0.060 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 합하고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합

한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (301 mg, 1.204 mmol, 100% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 251 ($M+H$)⁺.

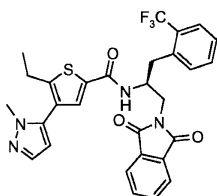
[1607] c) 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1608]

[1609] 6 N 수산화나트륨 (2.397 ml, 1.198 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.992 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.198 mmol)의 용액을 씰링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (283 mg, 1.2 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ES) m/z = 236 ($M+H$)⁺.

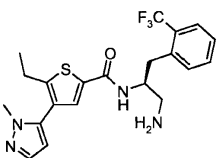
[1610] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1611]

[1612] 25°C의 DCM 중 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (283 mg, 1.2 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (461 mg, 1.2 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (1.043 ml, 5.99 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (615 mg, 1.317 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (486 mg, 0.86 mmol, 71.6% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 567 ($M+H$)⁺.

[1613] e) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



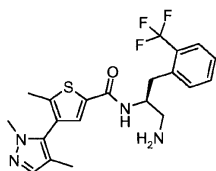
[1614]

[1615] 25°C의 테트라히드로푸란 (2.144 ml) 및 메탄올 (2.14 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (486 mg, 0.86 mmol)의 용액에 히드라진 (0.269 ml, 8.58 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (500 μl)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드-2HCl (250 mg, 0.491 mmol, 57.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) $m/z = 437$ (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.08 (br. s., 3 H) 7.93 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.51-7.61 (m, 3 H) 7.39-7.46 (m, 1 H) 6.34 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.99-3.11 (m, 4 H) 2.74 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 1.16 (t, J=7.45 Hz, 3 H).

[1616]

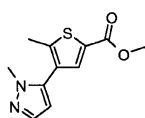
[1617] 실시예 99



[1618]

[1619] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

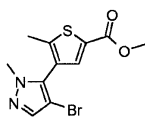
[1620] a) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1621]

[1622] 1,4-디옥산 (35.4 ml) 및 H₂O (7.09 ml) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (2 g, 8.51 mmol) [제조예 10에서 제조됨], 탄산칼륨 (5.88 g, 42.5 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.124 g, 10.21 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.217 g, 0.425 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트를 수득하였다. 상기 반응은 여러 배치(batch) (1 g, 3 x 2 g)에서 진행시켰고, 후처리를 위해 합한 다음 정제하여 표제 화합물 (5.5 g, 총 78% 수율)을 황색의 점성 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺.

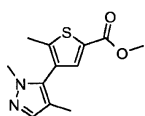
[1623] b) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트



[1624]

[1625] 테트라히드로푸란 (12.300 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (580 mg, 2.45 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (437 mg, 2.45 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이어서, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (600 mg, 1.90 mmol, 78% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+H)⁺.

[1626] c) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트

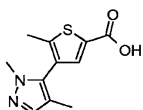


[1627]

[1628] N,N-디메틸포름아미드 (6.663 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (420 mg, 1.33 mmol), 탄산칼륨 (921 mg, 6.66 mmol), PdCl₂(dppf) (98 mg, 0.13 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.371 ml, 2.67 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 상기 반응은 2 개의 배치

(100 mg 및 420 mg)에서 진행시키고, 이를 합한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (240 mg, 58%)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

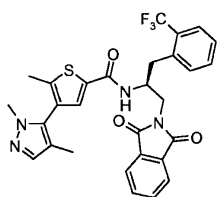
[1629] d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



[1630]

[1631] 6 N 수산화나트륨 (3.20 ml, 19.18 mmol) 및 테트라히드로푸란 (4.79 ml) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (240 mg, 0.96 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (217 mg, 0.92 mmol, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺.

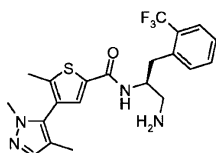
[1632] e) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1633]

[1634] 25℃의 DCM 중 메틸 4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (217 mg, 0.918 mmol), 2-{{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (353 mg, 0.92 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.800 ml, 4.59 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (472 mg, 1.01 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (373 mg, 0.66 mmol, 71.7% 수율)를 황색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 567 (M+H)⁺.

[1635] f) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1636]

[1637] 25℃의 테트라히드로푸란 (1.65 ml) 및 메탄올 (1.65 ml) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (373 mg, 0.66 mmol)의 용액에 히드라진 (0.21 ml, 6.58 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중의 상기 잔류물에 과량의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (373 mg, 0.66 mmol)를 수득하였다.

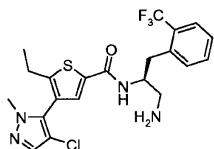
5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (253 mg, 0.497 mmol, 75% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.09 (br. s., 3 H) 7.82 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.64 (s, 3 H) 2.99 - 3.07 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 1.89 (s, 3 H).

[1638]

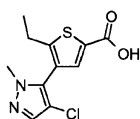
[1639] 실시예 100



[1640]

[1641] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

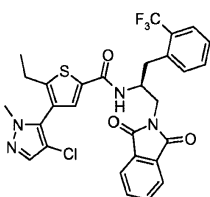
[1642] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산



[1643]

[1644] 테트라히드로푸란 (6 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.2 mmol) [실시예 98에서 제조됨] 및 N-클로로숙신이미드 (160 mg, 1.2 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 6 N 수산화나트륨 (1 ml, 5.99 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (325 mg, 1.20 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 271, 273 (M, M+2)⁺.

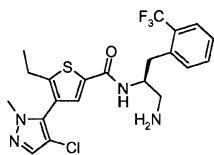
[1645] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[1646]

[1647] 25°C의 DCM 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (200 mg, 0.74 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.64 ml, 3.69 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (284 mg, 0.74 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (414 mg, 0.886 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (316 mg, 0.526 mmol, 71% 수율)를 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 601, 603 (M, M+2)⁺.

[1648] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[1649]

[1650]

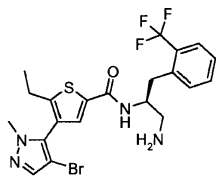
25℃의 테트라히드로푸란 (1.314 ml) 및 메탄올 (1.3 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (316 mg, 0.53 mmol)의 용액에 히드라진 (0.16 ml, 5.26 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, MeOH (5 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl (2 ml)을 첨가하여 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (163 mg, 0.30 mmol, 57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (br. s., 1 H) 8.04 (bs, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 4.41-4.47 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.98-3.07 (m, 4H) 2.67 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 1.16 (t, J=7.58 Hz, 3 H).

[1651]

[1652]

실시예 101



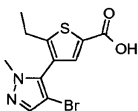
[1653]

[1654]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1655]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산



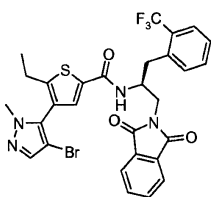
[1656]

[1657]

테트라히드로푸란 (5.99 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.2 mmol) [실시예 98에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (213 mg, 1.2 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 수성 수산화나트륨 (4.0 ml, 23.97 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (378 mg, 1.2 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+2)⁺.

[1658]

b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



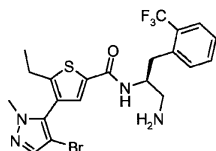
[1659]

[1660]

25℃의 디클로로메탄 (4.23 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (200 mg, 0.57 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (181 mg, 0.57

mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.50 ml, 2.87 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (295 mg, 0.632 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (240 mg, 0.37 mmol, 64.8% 수율)를 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 645, 647 (M, M+2)⁺.

[1661] c) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[1662]

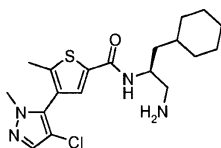
[1663] 25℃의 테트라히드로푸란 (1.31 ml) 및 메탄올 (1.31 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (240 mg, 0.37 mmol)의 용액에 히드라진 (0.12 ml, 3.72 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, MeOH (5 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (2 ml)을 첨가하여 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (167 mg, 0.28 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z = 515, 517 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77 (dd, J=15.66, 9.09 Hz, 1 H) 8.02 (br. s., 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 4.42 - 4.47 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.98 - 3.06 (m, 4 H) 2.66 (dd, J=7.45, 3.16 Hz, 2 H) 1.15 (t, J=7.45 Hz, 3 H).

[1664]

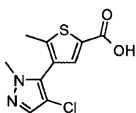
[1665] 실시예 102



[1666]

[1667] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1668] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



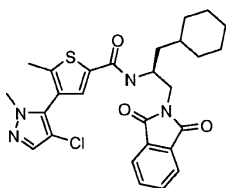
[1669]

[1670] 테트라히드로푸란 (58 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.75 g, 11.64 mmol) [실시예 99에서 제조됨] 및 N-클로로숙신이미드 (1.55 g, 11.64 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 수산화나트륨 (9.70 ml, 58 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (2.3 g, 8.96 mmol, 77% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 257, 259 (M, M+2)⁺.

[1671]

b)

4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



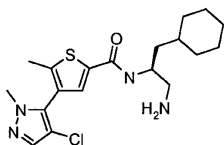
[1672]

[1673]

25°C의 DCM 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (159 mg, 0.62 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.54 ml, 3.10 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.62 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (347 mg, 0.74 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 45% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (231 mg, 0.44 mmol, 71% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 525, 527 (M, M+2)⁺.

[1674]

c) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1675]

[1676]

25°C의 테트라히드로푸란 (2.20 ml) 및 메탄올 (2.20 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (231 mg, 0.44 mmol)의 용액에 히드라진 (0.14 ml, 4.40 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (124 mg, 0.27 mmol, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

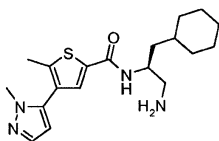
LCMS

(ES) m/z = 394, 396 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (br. s., 1 H) 7.97 (br. s., 3 H) 7.86 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 4.24 - 4.26 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.90 - 2.99 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 1.75 - 1.79 (m, 1 H) 1.61 1.64 (m, 4 H) 1.48 - 1.51 (m, 1 H) 1.31 - 1.36 (m, 2 H) 1.10 - 1.14 (m, 2 H) 0.91 - 0.94 (m, 2 H).

[1677]

[1678]

실시예 103

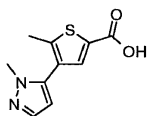


[1679]

[1680]

N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

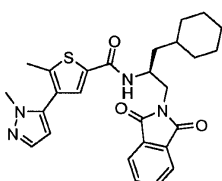
[1681] a) 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1682]

[1683] 6 N 수산화나트륨 (1.76 ml, 10.6 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.290 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 1.06 mmol) [실시예 99에서 제조됨]의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (151 mg, 0.68 mmol, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

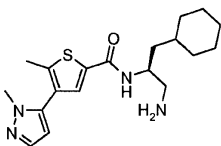
[1684] b) N-{(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1685]

[1686] 25°C의 DCM 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (138 mg, 0.62 mmol), N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.541 ml, 3.10 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.62 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (347 mg, 0.74 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 N-{(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (285 mg, 0.581 mmol, 94% 수율)를 백색 포말체로서 수득하였다; LCMS (ES) m/e 491, 493 (M, M+2)⁺.

[1687] c) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



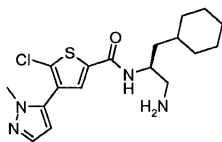
[1688]

[1689] 25°C의 테트라히드로푸란 (2.905 ml) 및 메탄올 (2.91 ml) 중 N-{(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (285 mg, 0.581 mmol)의 용액에 히드라진 (0.18 ml, 5.81 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (173 mg, 0.40 mmol, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ES) $m/z = 360 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.55 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.01 (br. s., 3) 7.94 (s, 1 H) 7.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 4.24 - 4.27 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.91 - 2.94 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 1.72 - 1.77 (m, 1 H) 1.60 - 1.64 (m, 4 H) 1.49 - 1.52 (m, 1 H) 1.21 - 1.29 (m, 2 H) 1.15 - 1.25 (m, 2 H) 0.89 - 0.94 (m, 2 H).

[1690]

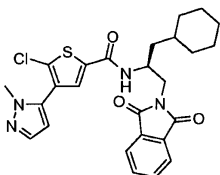
[1691] 실시예 104



[1692]

[1693] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

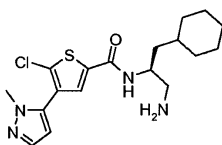
[1694] a) 5-클로로-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1695]

[1696] 25°C의 DCM 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (150 mg, 0.62 mmol) [실시예 95에서 제조됨], N,N-디이소프로필에틸아민 (0.54 ml, 3.10 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.62 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (347 mg, 0.74 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 45% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (168 mg, 0.33 mmol, 53% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 511, 513 (M, M+2)⁺.

[1697] b) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1698]

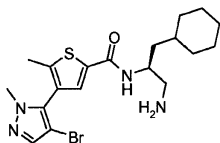
[1699] 25°C의 테트라히드로푸란 (1.644 ml) 및 메탄올 (1.644 ml) 중 5-클로로-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (168 mg, 0.33 mmol)의 용액에 히드라진 (0.10 ml, 3.29 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (79 mg, 0.17 mmol, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) $m/z = 380, 382 (M, M+2)^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.82 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.99 (br. s., 3 H) 7.55 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.90 - 2.95 (m, 2 H) 1.74 - 1.78 (m, 1 H) 1.62 - 1.65 (m, 4 H) 1.48-1.51 (m, 1 H) 1.37 - 1.39 (m, 2 H) 1.09 - 1.13 (m, 2 H) 0.92 - 0.96 (m, 2 H).

[1700]

[1701]

실시예 105



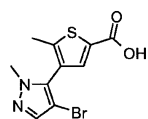
[1702]

[1703]

N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1704]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



[1705]

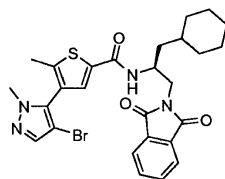
[1706]

테트라히드로푸란 (5.29 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 1.058 mmol) [실시예 99에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (188 mg, 1.06 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 1 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 수산화나트륨 (3.53 ml, 21.16 mmol)을 한번에 첨가하고 상기 용액을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (289 mg, 0.96 mmol, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 301, 303 (M, M+2)⁺.

[1707]

b)

4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



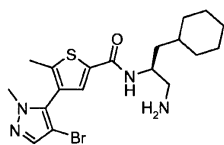
[1708]

[1709]

25°C의 DCM 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (187 mg, 0.62 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.54 ml, 3.10 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.62 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (347 mg, 0.74 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (226 mg, 0.40 mmol, 64% 수율)를 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 569, 571 (M, M+2)⁺.

[1710]

c) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1711]

[1712]

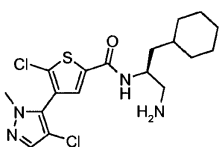
25℃의 테트라히드로푸란 (1.98 ml) 및 메탄올 (1.98 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (226 mg, 0.40 mmol)의 용액에 히드라진 (0.13 ml, 3.97 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (153 mg, 0.30 mmol, 75% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z =439, 441 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ ppm 8.51 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 3 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.70 (s, 1 H) 4.21 - 4.25 (m, 1 H) 3.94 (s, 3H) 2.89 - 2.92 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 1.76 - 1.79 (m, 1 H) 1.60 - 1.64 (m, 4 H) 1.48 - 1.54 (m, 1 H) 1.26 - 1.32 (m, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 2 H) 0.92 - 0.95 (m, 1 H) 0.82 - 0.86 (m, 1 H).

[1713]

[1714]

실시예 106



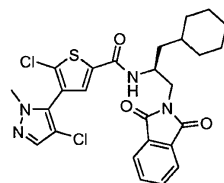
[1715]

[1716]

N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1717]

a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



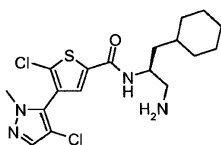
[1718]

[1719]

25℃의 DCM 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (216 mg, 0.78 mmol) [실시예 96에 따라 제조됨], N,N-디이소프로필에틸아민 (0.68 ml, 3.90 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (252 mg, 0.78 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (401 mg, 0.86 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (303 mg, 0.55 mmol, 71% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 545, 547 (M, M+2)⁺.

[1720]

b) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



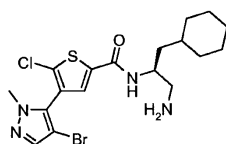
[1721]

[1722] 25℃의 테트라히드로푸란 (2.78 ml) 및 메탄올 (2.78 ml) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드 (303 mg, 0.55 mmol)의 용액에 히드라진 (0.17 ml, 5.55 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (190 mg, 0.389 mmol, 70.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z =415, 417 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (br. s., 1 H) 8.06 (s, 4 H) 7.74 (s, 1 H) 4.25 (dd, J=8.84, 4.29 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.87 - 2.93 (m, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1H) 1.64 (d, J=9.85 Hz, 3 H) 1.54 (br. s., 1 H) 1.48 (br. s., 1 H) 1.37 (dd, J=13.26, 4.93 Hz, 1 H) 1.14 (br. s., 1 H) 1.17 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 0.93 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 0.82 - 0.89 (m, 1 H).

[1723]

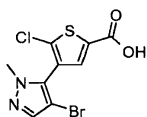
[1724] 실시예 107



[1725]

[1726] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드의 제조

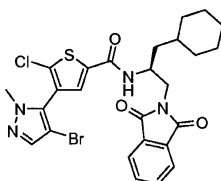
[1727] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산



[1728]

[1729] 테트라히드로푸란 (2.06 ml) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (50 mg, 0.21 mmol) [실시예 95에서 제조됨] 및 NBS (36.7 mg, 0.21 mmol)의 용액을 쉐링턴 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (82 mg, 0.16 mmol, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 257, 259 (M, M+2)⁺.

[1730] b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드

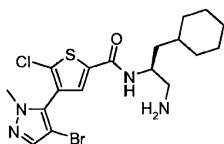


[1731]

[1732] 25℃의 DCM 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (81 mg, 0.252 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 ml, 1.26 mmol) 및 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (81 mg, 0.25 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (141 mg, 0.302 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하

였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (47 mg, 0.080 mmol, 31.6% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 589, 591 (M, M+2)⁺.

- [1733] c) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드



[1734]

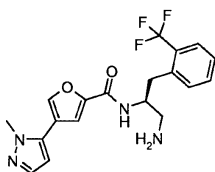
- [1735] 25°C의 테트라히드로푸란 (0.41 ml) 및 메탄올 (0.41 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (48 mg, 0.08 mmol)의 용액에 히드라진 (0.03 ml, 0.81 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (11 mg, 0.02 mmol, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z =459, 461 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.73 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 4 H) 7.74 (s, 1 H) 4.21 - 4.26 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.92 - 2.99 (m, 2 H) 1.73 - 1.79 (m, 1 H) 1.62 - 1.67 (m, 4 H) 1.49 - 1.51 (m, 1 H) 1.25 (br. s., 2 H) 1.06 - 1.13 (m, 2 H) 0.95 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 0.82 - 0.89 (m, 1 H).

[1736]

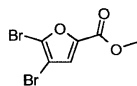
- [1737] 실시예 108



[1738]

- [1739] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

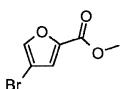
- [1740] a) 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트



[1741]

- [1742] 메탄올 (106 ml) 중 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (5.7 g, 21.1 mmol)의 용액에 황산 (11.3 ml, 211 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 4일 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (5.5 g, 19.4 mmol, 92% 수율)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 283 (M+H)⁺.

- [1743] b) 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트

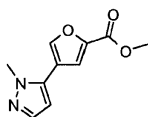


[1744]

- [1745] -40°C의 테트라히드로푸란 (14.1 ml) 중 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (1 g, 3.52 mmol)의 용액에

이소프로필마그네슘 클로라이드 (1.85 ml, 3.70 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, H₂O (3.52 ml)를 첨가한 다음 상기 용액을 25℃로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 3% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (470 mg, 2.04 mmol, 58% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 204, 206 (M, M+2)⁺.

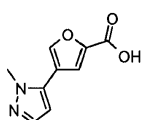
[1746] c) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[1747]

[1748] 1,4-디옥산 (9.5 ml) 및 물 (1.9 ml) 중 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (470 mg, 2.29 mmol), 탄산칼륨 (1.58 g, 11.46 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (525 mg, 2.52 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (58.6 mg, 0.115 mmol)의 용액을 실팀된 튜브에서 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (124 mg, 0.60 mmol, 26% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 206 (M+H)⁺.

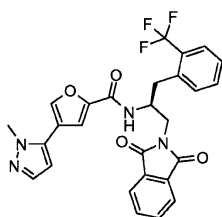
[1749] d) 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산



[1750]

[1751] 6 N 수산화나트륨 (2.0 ml, 12.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (3.0 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (124 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실팀된 튜브에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (54 mg, 0.28 mmol, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 192 (M+H)⁺.

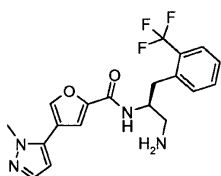
[1752] e) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드



[1753]

[1754] 25℃의 DCM 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (54 mg, 0.28 mmol), 2-{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (108 mg, 0.28 mmol) [제조예 6에서 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.24 ml, 1.40 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (158 mg, 0.34 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 (100 mg, 0.14 mmol, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 523 (M+H)⁺.

- [1755] f) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[1756]

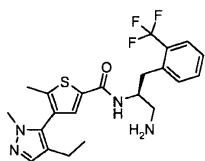
- [1757] 25℃의 테트라히드로푸란 (1 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 히드라진 (0.06 ml, 1.91 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (56 mg, 0.12 mmol, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES)

$m/z = 393 (M+H)^+$, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.07 (br. s., 3 H) 7.69 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.45 (d, $J=1.77$ Hz, 2 H) 6.51 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.02 - 3.16 (m, 4 H).

[1758]

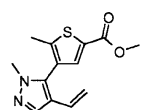
- [1759] 실시예 109



[1760]

- [1761] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

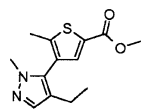
- [1762] a) 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트



[1763]

- [1764] 1,4-디옥산 (5.3 ml) 및 H₂O (1 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (200 mg, 0.64 mmol) [실시예 99에서 제조됨], 탄산칼륨 (438 mg, 3.17 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (324 mg, 0.64 mmol) 및 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물 (77 mg, 0.32 mmol)의 용액을 셀링된 튜브에서 12시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (135 mg, 0.515 mmol, 81% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) $m/z = 250 (M+H)^+$.

- [1765] b) 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트

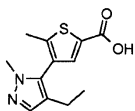


[1766]

- [1767] 메탄올 (2.6 ml) 중 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (135 mg, 0.52 mmol)의 용액에 Pd-C (21.9 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1시간 동안 수소

화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N_2 로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (145 mg, 0.51 mmol, 99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

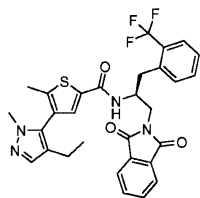
[1768] c) 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



[1769]

[1770] 6 N 수산화나트륨 (1.8 ml, 10.97 mmol) 및 테트라히드로푸란 (4.8 ml) 중 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (145 mg, 0.55 mmol)의 용액을 실팀된 튜브에서 12시간 동안 60°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (137 mg, 0.55 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 250 (M+H)⁺.

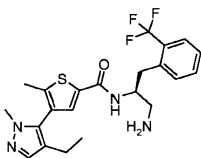
[1771] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1772]

[1773] 25°C의 디클로로메탄 (5.47 ml) 중 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (137 mg, 0.55 mmol), 2-{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (211 mg, 0.55 mmol) [제조에 6에서 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.48 ml, 2.74 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리딘-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (281 mg, 0.60 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 40-70% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (262 mg, 0.45 mmol, 82% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 581 (M+H)⁺.

[1774] e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[1775]

[1776] 25°C의 테트라히드로푸란 (2.256 ml) 및 메탄올 (2.256 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (262 mg, 0.45 mmol)의 용액에 히드라진 (0.14 ml, 4.51 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (170 mg, 0.32 mmol, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) $m/z = 451 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.72 (br. s., 1 H) 8.05 (br. s., 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 2 H) 4.42 - 4.47 (m, 1 H) 3.61 (br. s., 3 H) 3.01 - 3.07 (m, 4 H) 2.52 - 2.59 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 1.02 - 1.09 (m, 3 H).

[1777]

[1778]

실시예 110

[1779]

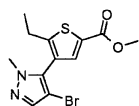
[1780]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

[1781]

a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트

[1782]



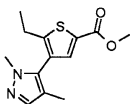
[1783]

테트라히드로푸란 (19.6 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (980 mg, 3.92 mmol) [실시예 98에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (697 mg, 3.92 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 10-40% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (1.1 g, 3.34 mmol, 85% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, $M+2$)⁺.

[1784]

b) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트

[1785]



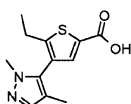
[1786]

N,N-디메틸포름아미드 (9.1 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 0.911 mmol), 탄산칼륨 (630 mg, 4.56 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (66.7 mg, 0.091 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.25 ml, 1.82 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (143 mg, 0.51 mmol, 56% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) $m/z = 265 (M+H)^+$.

[1787]

c) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산

[1788]

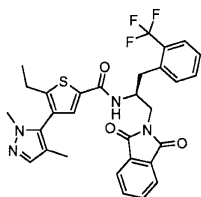


[1789]

6 N 수산화나트륨 (0.90 ml, 5.41 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (143 mg, 0.54 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 4-

(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (136 mg, 0.54 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

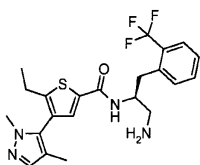
- [1790] d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[1791]

- [1792] 25°C의 DCM 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (130 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.45 ml, 2.60 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (267 mg, 0.57 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (278 mg, 0.43 mmol, 82% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 581 (M+H)⁺.

- [1793] e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[1794]

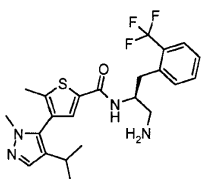
- [1795] 25°C의 테트라히드로푸란 (2.4 ml) 및 메탄올 (2.4 ml) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (278 mg, 0.48 mmol)의 용액에 히드라진 (0.15 ml, 4.79 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 3-15% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과량의 Et₂O 중의 2 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (196 mg, 0.36 mmol, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z = 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86 - 8.93 (m, 1 H) 8.15 (br. s., 3 H) 7.83 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.52 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 4.22 - 4.27 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 4 H) 2.60 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 1.88 (s, 3 H) 1.13 (t, J=7.58 Hz, 3 H).

[1796]

[1797] 실시예 111

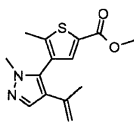


[1798]

- [1799] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-

일]-2-티오펜카르복스아미드의 제조

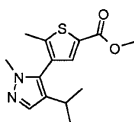
[1800] a) 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트



[1801]

[1802] 1,4-디옥산 (5.3 ml) 및 H₂O (1.0 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 0.95 mmol), 탄산칼륨 (658 mg, 4.76 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (24.32 mg, 0.05 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1-메틸에테닐)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.18 ml, 0.95 mmol)의 용액을 실행된 튜브에서 12시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트 (171 mg, 0.58 mmol, 61% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/z* = 276 (M+H)⁺.

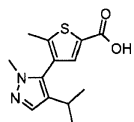
[1803] b) 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트



[1804]

[1805] 메탄올 (3 ml) 중 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트 (171 mg, 0.62 mmol)의 용액에 PdOH₂ (34.8 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N₂로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트 (173 mg, 0.62 mmol, 100% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) *m/e* 279 (M+H)⁺.

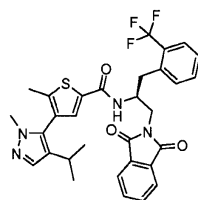
[1806] c) 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실산



[1807]

[1808] 6 N 수산화나트륨 (1 ml, 6.21 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트 (173 mg, 0.62 mmol)의 용액을 실행된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실산 (148 mg, 0.49 mmol, 79% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 265 (M+H)⁺.

[1809] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드

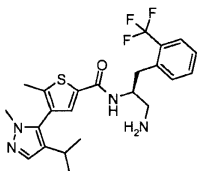


[1810]

[1811] 25°C의 DCM 중 5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실산 (137 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조

예 6에서 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.45 ml, 2.60 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (267 mg, 0.572 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복사미드 (211 mg, 0.334 mmol, 64.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 595 (M+H)⁺.

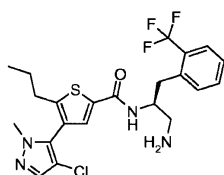
e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복사미드



25℃의 테트라히드로푸란 (2.4 ml) 및 메탄올 (2.4 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복사미드 (211 mg, 0.36 mmol)의 용액에 히드라진 (0.11 ml, 3.55 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-[1-메틸-4-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복사미드의 HCl 염 (108 mg, 0.20 mmol, 57% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

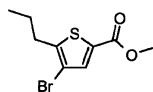
LCMS (ES) m/z = 465 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.07 (br. s., 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.65 - 7.68 (m, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 3 H) 2.99 - 3.05 (m, 4 H) 2.49 - 2.52 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 1.07 - 1.14 (m, 6 H).

실시예 112



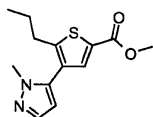
N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드의 제조

a) 메틸 4-브로모-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트



메탄올 (100 ml) 중 4-브로모-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (5.0 g, 20.07 mmol)의 용액에 황산 (5.35 ml, 100 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 36시간 동안 교반하였다. H₂O (50 mL)를 첨가하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 포화된 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 메틸 4-브로모-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (5.1 g, 18.61 mmol, 93% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 262, 264 (M, M+2)⁺.

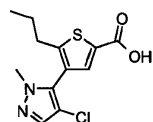
[1822] b) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트



[1823]

[1824] 메틸 4-브로모-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (1.0 g, 3.80 mmol), 탄산칼륨 (2.63 g, 19.00 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.949 g, 4.56 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.097 g, 0.19 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 합하고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (1.07 g, 3.76 mmol, 99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 265 (M+H)⁺.

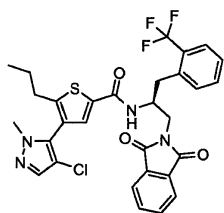
[1825] c) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산



[1826]

[1827] 테트라히드로푸란 (6.7 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (356 mg, 1.35 mmol) 및 *N*-클로로숙신이미드 (180 mg, 1.35 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 6 *N* 수산화나트륨 (2.2 ml, 13.47 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (357 mg, 1.25 mmol, 93% 수율)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) *m/e* 271, 273 (M, M+2)⁺.

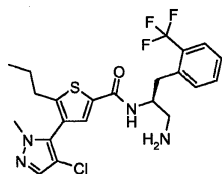
[1828] d) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드



[1829]

[1830] 25℃의 DCM 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (148 mg, 0.52 mmol), 2-((2*S*)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.45 ml, 2.60 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (267 mg, 0.57 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드 (245 mg, 0.39 mmol, 75% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 615, 617 (M, M+2)⁺.

[1831] e) *N*-((1*S*)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드



[1832]

[1833]

25℃의 테트라히드로푸란 (2.4 ml) 및 메탄올 (2.4 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-((1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드 (245 mg, 0.40 mmol)의 용액에 히드라진 (0.12 ml, 3.98 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과량의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (178 mg, 0.32 mmol, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

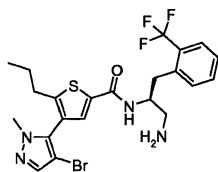
LCMS

(ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 3 H) 7.93 (s, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.55 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 4 H) 2.63 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 1.53 - 1.57 (m, 2 H) 0.83 (t, J=7.33 Hz, 3 H).

[1834]

[1835]

실시예 113



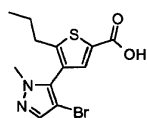
[1836]

[1837]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[1838]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산



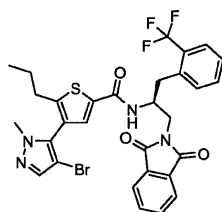
[1839]

[1840]

테트라히드로푸란 (12 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (714 mg, 2.70 mmol) [실시예 112에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (481 mg, 2.70 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하고, 용액의 반을 6 N 수산화나트륨 (2.251 ml, 13.51 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 12시간 동안 70℃에서 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (445 mg, 1.35 mmol, 50% 수율)을 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, M+2)⁺.

[1841]

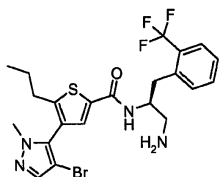
b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-((1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드



[1842]

[1843] 25℃의 DCM 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (171 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.45 ml, 2.60 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (267 mg, 0.57 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드 (251 mg, 0.37 mmol, 72% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 659, 661 (M, M+2)⁺.

[1844] c) N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드



[1845]

[1846] 25℃의 테트라히드로푸란 (2.4 ml) 및 메탄올 (2.4 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드 (251 mg, 0.38 mmol)의 용액에 히드라진 (0.12 ml, 3.81 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜

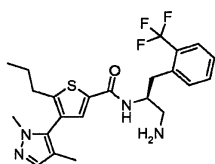
N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드의 HCl 염 (178 mg, 0.30 mmol, 78% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z = 529, 531 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.10 (br. s., 3 H) 7.87 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 7.58 (dd, J=14.78, 7.71 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 4 H) 2.58 - 2.66 (m, 2 H) 1.53 (ddd, J=13.89, 6.82, 6.57 Hz, 2 H) 0.83 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 3 H).

[1847]

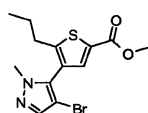
[1848] 실시예 114



[1849]

[1850] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1851] a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트

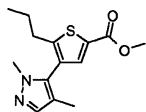


[1852]

[1853] 테트라히드로푸란 (12 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (714 mg, 2.70 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (481 mg, 2.70 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하고, 용액의 반을 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카

르복실레이트 (464 mg, 1.35 mmol, 50% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 343, 345 (M , $M+2$)⁺.

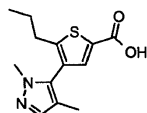
[1854] b) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필티오펜-2-카르복실레이트



[1855]

[1856] N,N-디메틸포름아미드 (3.5 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (242 mg, 0.71 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (52 mg, 0.07 mmol), 탄산칼륨 (487 mg, 3.53 mmol) 및 트리메틸보톡신 (0.20 ml, 1.41 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (184 mg, 0.60 mmol, 84% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 279 ($M+H$)⁺.

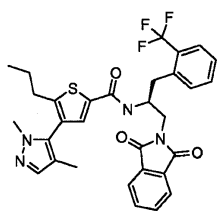
[1857] c) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필티오펜-2-카르복실산



[1858]

[1859] 6 N 수산화나트륨 (2.2 ml, 13.22 mmol) 및 테트라히드로푸란 (6.6 ml) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실레이트 (0.184 g, 0.66 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (180 mg, 0.66 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 265 ($M+H$)⁺.

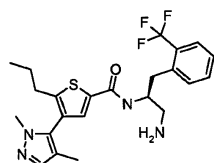
[1860] d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]에틸)-5-프로필티오펜-2-카르복스아미드



[1861]

[1862] 25°C의 DCM 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복실산 (180 mg, 0.68 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (262 mg, 0.68 mmol) [제조예 6에서 제조됨] 및 디소프로필에틸아민 (0.59 ml, 3.40 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (350 mg, 0.75 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드 (243 mg, 0.41 mmol, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 595 ($M+H$)⁺.

[1863] e) N-((1S)-2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필티오펜-2-카르복스아미드



[1864]

[1865]

25℃의 테트라히드로푸란 (2 ml) 및 메탄올 (2 ml) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드 (243 mg, 0.41 mmol)의 용액에 히드라진 (0.13 ml, 4.09 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-프로필-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (172 mg, 0.30 mmol, 74% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

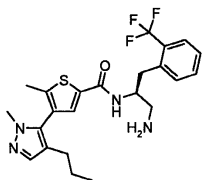
LCMS

(ES) m/z = 465 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (br. s., 1 H) 8.08 (br. s., 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 2 H) 7.43 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 4.49 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 2.99 - 3.06 (m, 4 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 2 H) 0.81 (t, J=7.33 Hz, 3 H).

[1866]

[1867]

실시예 115



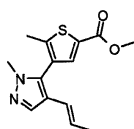
[1868]

[1869]

N-((1S)-2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)티오펜-2-카르복스아미드의 제조

[1870]

a) 메틸 5-메틸-4-{1-메틸-4-[(1E)-프로프-1-엔-1-일]-1H-피라졸-5-일}티오펜-2-카르복실레이트



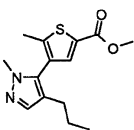
[1871]

[1872]

1,4-디옥산 (5.3 ml) 및 물 (1.3 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (320 mg, 1.015 mmol) [실시예 99에서 제조됨], 탄산칼륨 (702 mg, 5.08 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (25.9 mg, 0.05 mmol) 및 (1Z)-1-프로펜-1-일보론산 (87 mg, 1.01 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 12시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-메틸-4-{1-메틸-4-[(1Z)-1-프로펜-1-일]-1H-피라졸-5-일}-2-티오펜카르복실레이트 (243 mg, 0.88 mmol, 87% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

[1873]

b) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



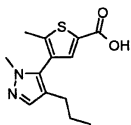
[1874]

[1875]

메탄올 (6.8 ml) 중 메틸 5-메틸-4-{1-메틸-4-[(1Z)-1-프로펜-1-일]-1H-피라졸-5-일}-2-티오펜카르복실레이트 (243 mg, 0.88 mmol)의 용액에 Pd(OH)₂ (49 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1

시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N₂로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (217 mg, 0.69 mmol, 78% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

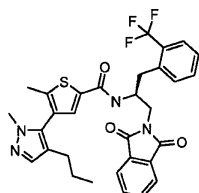
[1876] c) 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[1877]

[1878] 6 N 수산화나트륨 (2.60 ml, 15.59 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (217 mg, 0.78 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (242 mg, 0.78 mmol, 100% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

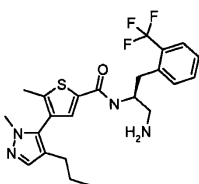
[1879] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1880]

[1881] 25℃의 DCM 중 5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (206 mg, 0.78 mmol), 2-{{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (300 mg, 0.78 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.68 ml, 3.90 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (400 mg, 0.86 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (283 mg, 0.46 mmol, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 595 (M+H)⁺.

[1882] e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



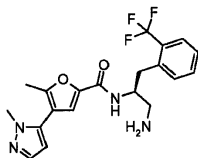
[1883]

[1884] 25℃의 테트라히드로푸란 (2.4 ml) 및 메탄올 (2.4 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (283 mg, 0.48 mmol)의 용액에 히드라진 (0.15 ml, 4.76 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (186 mg, 0.35 mmol, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) $m/z = 465 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.68 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 4.47 (br. s., 1 H) 3.61 (d, $J=2.78$ Hz, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.11 - 2.21 (m, 2 H) 1.41 - 1.48 (m, 2 H) 0.83 (br. s., 3 H).

[1885]

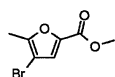
[1886] 실시예 116



[1887]

[1888] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

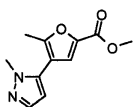
[1889] a) 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[1890]

[1891] 0℃의 클로로포름 (21 ml) 중 메틸 5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (1.5 g, 10.70 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드 (2.14 g, 16.06 mmol)의 용액에 브롬 (0.77 ml, 14.99 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 교반한 다음 12시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 상기 반응은 여러 배치 (1.5 g 및 1 g)에서 진행시켰고, 배치들을 합한 다음 아이스에 첨가하고 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 0.5-10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.1 g, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ES) $m/z = 219, 221 (M, M+2)^+$.

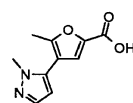
[1892] b) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[1893]

[1894] 1,4-디옥산 (40 ml) 및 물 (8 ml) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (2.1 g, 9.59 mmol), 탄산칼륨 (6.63 g, 47.9 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.19 g, 10.55 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.24 g, 0.48 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.19 g, 10.55 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.245 g, 0.48 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-40% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (1.7 g, 7.72 mmol, 81% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ES) $m/e 221 (M+H)^+$.

[1895] c) 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산



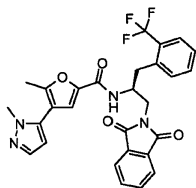
[1896]

[1897] 6 N 수산화나트륨 (2.3 ml, 13.62 mmol) 및 테트라히드로푸란 (4.5 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (200 mg, 0.91 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸

란카르복실산 (130 mg, 0.57 mmol, 63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 207 (M+H)⁺.

[1898]

d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드



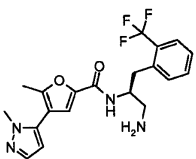
[1899]

[1900]

25°C의 DCM 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (130 mg, 0.63 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (243 mg, 0.63 mmol) [제조예 6에서 제조됨] 및 다이소프로필에틸아민 (0.55 ml, 3.15 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (324 mg, 0.69 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 (190 mg, 0.23 mmol, 37% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 537 (M+H)⁺.

[1901]

e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드



[1902]

[1903]

25°C의 테트라히드로푸란 (1.5 ml) 및 메탄올 (1.5 ml) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 (190 mg, 0.35 mmol)의 용액에 히드라진 (0.11 ml, 3.54 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드의 HCl 염 (71 mg, 0.15 mmol, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

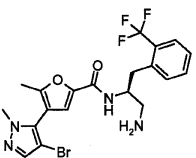
LCMS (ES)

m/z 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.04 (br. s., 3 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.49 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 6.33 (br. s., 1 H) 4.52 (br. s., 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H) 2.38 (s, 3 H).

[1904]

[1905]

실시예 117

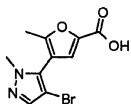


[1906]

[1907]

N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복사미드의 제조

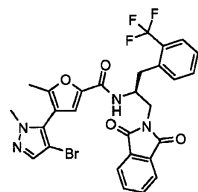
[1908] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산



[1909]

[1910] 테트라히드로푸란 (13.6 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (600 mg, 2.72 mmol) [실시예 116에서 제조됨] 및 N-브로모수신이미드 (485 mg, 2.72 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하고, 용액의 반을 6 N 수산화나트륨 (4.54 ml, 27.2 mmol)으로 처리한 다음 쉐링된 튜브에서 4시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (369 mg, 1.29 mmol, 48% 수율)을 주황색 오일로서 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 285, 287 (M, M+2)⁺.

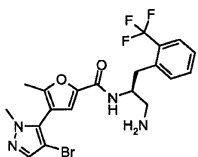
[1911] b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[1912]

[1913] 25℃의 DCM 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (200 mg, 0.70 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (270 mg, 0.70 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디소프로필에틸아민 (0.61 ml, 3.51 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (361 mg, 0.77 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (232 mg, 0.32 mmol, 46% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 615, 617 (M+H)⁺.

[1914] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



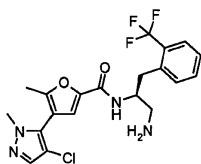
[1915]

[1916] 25℃의 테트라히드로푸란 (2 ml) 및 메탄올 (2 ml) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (232 mg, 0.38 mmol)의 용액에 히드라진 (0.12 ml, 3.77 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (106 mg, 0.19 mmol, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.99 (br. s., 3 H) 7.68 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.99 - 3.07 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H).

[1917]

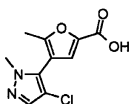
[1918] 실시예 118



[1919]

[1920] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

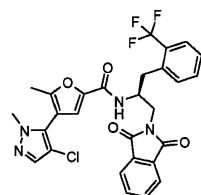
[1921] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산



[1922]

[1923] 테트라히드로푸란 (6.7 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (300 mg, 1.36 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (182 mg, 1.36 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 6 N 수산화나트륨 (3.4 ml, 20.4 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (275 mg, 1.14 mmol, 84% 수율)을 주황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 241, 243 (M, M+2)⁺.

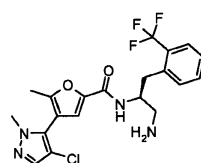
[1924] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[1925]

[1926] 25℃의 DCM 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (200 mg, 0.83 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (320 mg, 0.83 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.72 ml, 4.16 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (427 mg, 0.91 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (246 mg, 0.40 mmol, 49% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 571, 573 (M, M+2)⁺.

[1927] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[1928]

[1929] 25℃의 테트라히드로푸란 (2.1 ml) 및 메탄올 (2.1 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (246 mg, 0.43 mmol)의 용액에 히드라진 (135 μl, 4.31 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액

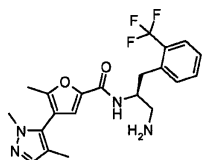
을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (125 mg, 0.24 mmol, 56% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.04 (br. s., 3 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 4.54 (br. s., 1 H) 3.73 (s, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H).

[1930]

실시예 119

[1931]



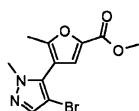
[1932]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[1933]

a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트

[1934]



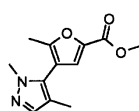
[1935]

테트라히드로푸란 (13 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (600 mg, 2.72 mmol) [실시예 116에서 제조됨] 및 N-브로모숙신아미드 (485 mg, 2.72 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하고, 용액의 반을 H_2O -DCM 사이에 분배한 다음 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-15% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (130 mg, 0.41 mmol, 15% 수율)를 주황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 299, 301 (M, M+2)⁺.

[1936]

b) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트

[1937]



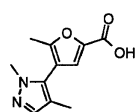
[1938]

N,N-디메틸포름아미드 (3.5 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (130 mg, 0.43 mmol), 탄산칼륨 (300 mg, 2.17 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15.9 mg, 0.02 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.12 ml, 0.87 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O -DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (60 mg, 0.26 mmol, 59% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 235 (M+H)⁺.

[1939]

c) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산

[1940]



[1941]

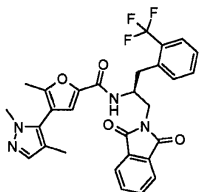
6 N 수산화나트륨 (0.8 ml, 5.1 mmol) 및 테트라히드로푸란 (2.5 ml) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (60 mg, 0.26 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다.

[1942]

생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (53 mg, 0.24 mmol, 94% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 221 (M+H)⁺.

[1943]

d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



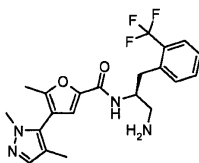
[1944]

[1945]

25℃의 디클로로메탄 (2.4 ml) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (53 mg, 0.24 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (93 mg, 0.24 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.21 ml, 1.20 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (124 mg, 0.26 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (113 mg, 0.21 mmol, 85% 수율)를 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 551 (M+H)⁺.

[1946]

e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[1947]

[1948]

25℃의 테트라히드로푸란 (1 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (113 mg, 0.21 mmol)의 용액에 히드라진 (64 μl, 2.05 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (32 mg, 0.06 mmol, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

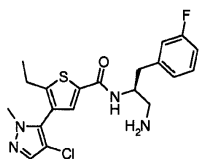
LCMS (ES)

m/z = 421 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.70 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 4.54 (br. s., 1 H) 3.65 (s, 3 H) 2.98 - 3.07 (m, 4 H) 2.26 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H).

[1949]

[1950]

실시예 120



[1951]

[1952]

N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

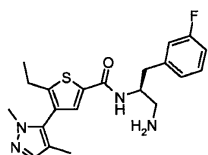
[1953] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (155 mg, 0.46 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 100의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 421,

423 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (br. s., 1 H) 8.06 (br. s., 3 H) 7.85 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.12 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 7.03 (dd, *J*=17.05, 2.15 Hz, 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 3.69 (s, 3 H) 2.93 - 3.02 (m, 4 H) 2.67 (q, *J*=7.33 Hz, 2 H) 1.16 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H).

[1954]

실시예 121



[1956]

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아
미드의 제조

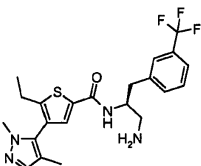
[1958] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (241 mg, 0.72 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 110에 따라 화색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 401$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 8.76 (br. S., 1 H) 8.11 (br. S., 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.28 – 7.36 (m, 1 H) 7.12 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 7.03 (td, $J=8.65, 1.64$ Hz, 1 H) 4.41 – 4.43 (m, 1 H, 불명확함) 3.60 (br. S., 3 H) 2.99 – 3.02 (m, 4 H) 2.60 (q, $J=7.33$ Hz, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 1.13 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H).

[1959]

실시예 122



[1961]

N-((1S)-2-아미노-1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜
카르복스아미드의 제조

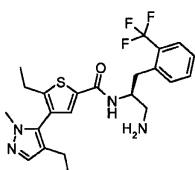
[1963] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (277 mg, 0.72 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 110에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 451 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 (br. s., 1 H) 8.06 (br. s., 3 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 3 H) 7.37 (s, 1 H) 4.36 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 3.58 (br. s., 3 H) 2.98 - 3.02 (m, 4 H) 2.55 - 2.61 (m, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 1.12 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H).

[1964]

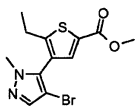
실시예 123



[1966]

[1967] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

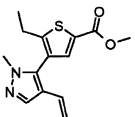
[1968] a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트



[1969]

[1970] 테트라히드로푸란 (8 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (1 g, 3.99 mmol) [실시에 98에서 제조됨] 및 N-브로모숙신이미드 (0.711 g, 3.99 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (1.2 g, 3.54 mmol, 89% 수율)를 주황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, M+2)⁺.

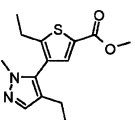
[1971] b) 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트



[1972]

[1973] 1,4-디옥산 (5 ml) 및 물 (1 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 0.911 mmol), 탄산칼륨 (630 mg, 4.56 mmol), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (23.29 mg, 0.05 mmol) 및 2,4,6-트리비닐시클로로보록산-피리딘 착물 (110 mg, 0.45 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.66 mmol, 73% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

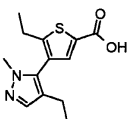
[1974] c) 메틸 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[1975]

[1976] 메탄올 (2.5 ml) 중 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.68 mmol)의 용액에 Pd-C (7.20 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1시간 동안 수소 화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N₂로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.64 mmol, 95% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

[1977] d) 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

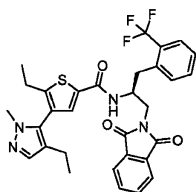


[1978]

[1979] 6 N 수산화나트륨 (2.16 ml, 13.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (181 mg, 0.65 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-

1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (175 mg, 0.65 mmol, 100% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

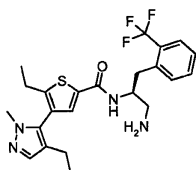
- [1980] e) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1981]

- [1982] 25°C의 디클로로메탄 (4.6 ml) 중 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (175 mg, 0.66 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (255 mg, 0.66 mmol) [절차 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.58 ml, 3.31 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (340 mg, 0.73 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (232 mg, 0.38 mmol, 57% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 595 (M+H)⁺.

- [1983] f) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[1984]

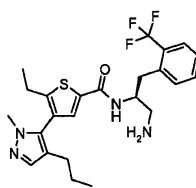
- [1985] 25°C의 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (232 mg, 0.39 mmol)의 용액에 히드라진 (122 μl, 3.90 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과량의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (176 mg, 0.38 mmol, 97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z = 529, 531 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (br. s., 1 H) 7.97 (br. s., 3 H) 7.65 - 7.73 (m, 3 H) 7.57 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 3.69 (s, 3 H) 2.98 - 3.12 (m, 4 H) 1.24 (dd, J=6.82, 2.27 Hz, 3 H) 1.16 (dd, J=6.82, 2.53 Hz, 3 H).

[1986]

[1987] 실시예 124



[1988]

- [1989] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-4-(1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

- [1990] 표제 화합물은 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물을 (1Z)-1-프로펜-1-일보론산 (78 mg, 0.91 mmol)으로

대체한 것을 제외하고는, 실시예 123에 따라 황색 고체로 제조하였다:

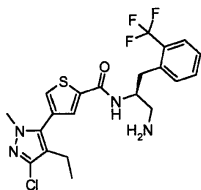
LCMS (ES) $m/z = 479 (M+H)^+$, 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 3 H) 7.67 (s, 2 H) 7.56 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 4.42 - 4.47 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 2.98 - 3.02 (m, 4 H) 2.66 - 2.71 (m, 2 H) 1.40 - 1.47 (m, 2 H) 1.13 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H) 0.83 (t, $J=7.26$ Hz, 3 H).

[1991]

[1992]

실시예 125



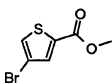
[1993]

[1994]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[1995]

a) 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트



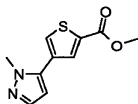
[1996]

[1997]

메탄올 (241 ml) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (25 g, 121 mmol)의 용액에 황산 (32 ml, 604 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 4일 동안 50°C에서 교반하였다. 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (26 g, 118 mmol, 97% 수율)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 222 (M+H)⁺.

[1998]

b) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



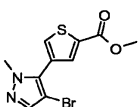
[1999]

[2000]

1,4-디옥산 (47 ml) 및 물 (9 ml) 중 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (2.5 g, 11.31 mmol), 탄산칼륨 (7.81 g, 56.5 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.59 g, 12.44 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.289 g, 0.56 mmol)의 용액을 쉘링된 튜브에서 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.59 g, 12.44 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.289 g, 0.56 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-40% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.5 g, 11.25 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 223 (M+H)⁺.

[2001]

c) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



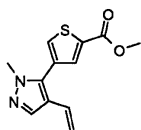
[2002]

[2003]

테트라히드로푸란 (56.2 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.5 g, 11.25 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (2.002 g, 11.25 mmol)의 용액을 쉘링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서

건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.7 g, 8.97 mmol, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 301, 303 (M, M+2)⁺.

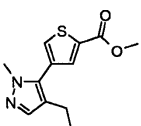
[2004] d) 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2005]

[2006] 1,4-디옥산 (5 ml) 및 물 (1 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 0.91 mmol), 탄산칼륨 (630 mg, 4.56 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (23 mg, 0.05 mmol) 및 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물 (110 mg, 0.46 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.66 mmol, 73% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

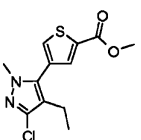
[2007] e) 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2008]

[2009] 메탄올 (2.5 ml) 중 메틸 4-(4-에테닐-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.68 mmol)의 용액에 Pd-C (7.20 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N₂로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 5-에틸-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (187 mg, 0.64 mmol, 95% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

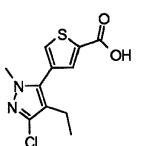
[2010] f) 메틸 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2011]

[2012] N,N-디메틸포름아미드 (4 ml) 중 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (202 mg, 0.81 mmol) 및 NCS (108 mg, 0.81 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. NCS (108 mg, 0.81 mmol)를 더 첨가한 다음 상기 용액을 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 2-30% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (135 mg, 0.45 mmol, 56% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 285 (M+H)⁺.

[2013] g) 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

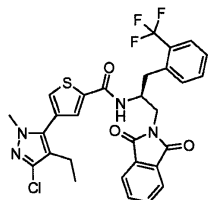


[2014]

[2015] 6 N 수산화나트륨 (1.6 ml, 9.48 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (135 mg, 0.47 mmol)의 용액을 실효된 튜브에서 12시간 동안 70℃에서 교

반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (120 mg, 0.41 mmol, 87% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 270, 272 (M, M+2)⁺.

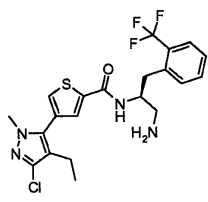
- [2016] h) 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2017]

- [2018] 25°C의 디클로로메탄 (4.6 ml) 중 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (120 mg, 0.44 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (171 mg, 0.44 mmol) [제조에 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.39 ml, 2.22 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (228 mg, 0.49 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (190 mg, 0.30 mmol, 68% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 601, 603 (M, M+2)⁺.

- [2019] i) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2020]

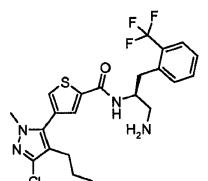
- [2021] 25°C의 테트라히드로푸란 (1.58 ml) 및 메탄올 (1.58 ml) 중 4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (190 mg, 0.32 mmol)의 용액에 히드라진 (0.08 ml, 2.53 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. DCM (2 ml) 중 상기 잔류물에 과량의 에테르 중의 4 M HCl (2 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 HCl 염 (145 mg, 0.26 mmol, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS

(ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (br. s., 1 H) 7.87 - 7.99 (m, 6 H) 7.69 (d, J=7.71 Hz, 1H) 7.57 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 4.43 - 4.48 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.99 - 3.06 (m, 4 H) 2.40 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 1.04 (t, J=7.58 Hz, 3 H).

[2022]

[2023] 실시예 126



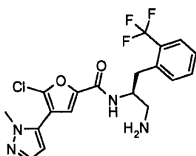
[2024]

[2025] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(3-클로로-1-메틸-4-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2026] 표제 화합물은 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물을 (1Z)-1-프로펜-1-일보론산 (125 mg, 1.46 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 125에 따라 황색 고체로 제조하였다:

[2027] LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.05 (s, 4 H) 7.98 (s, 1 H) 7.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 7.52 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H) 2.37 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.37 - 1.45 (m, 2 H) 0.80 (t, J=7.33 Hz, 3 H).

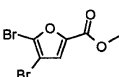
[2028] 실시예 127



[2029]

[2030] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드의 제조

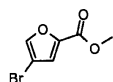
[2031] a) 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트



[2032]

[2033] 메탄올 (185 ml) 중 4,5-디브로모-2-푸란카르복실산 (25 g, 93 mmol)의 용액에 황산 (24.7 ml, 463 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 12시간 동안 50℃에서 교반하였다. 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (23.67 g, 83 mmol, 90% 수율)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 283, 285, 287 (M, M+2, M+4)⁺.

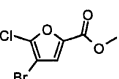
[2034] b) 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트



[2035]

[2036] -40℃의 테트라히드로푸란 (46 ml) 중 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (3.3 g, 11.62 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (6.97 ml, 13.95 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 물 (11 ml)을 첨가하고 상기 용액을 25℃로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 3% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (1.4 g, 6.49 mmol, 56% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 205, 207 (M, M+2)⁺.

[2037] c) 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트

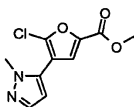


[2038]

[2039] N,N-디메틸포름아미드 (13.7 ml) 중 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (1.4 g, 6.83 mmol) 및 NCS (0.912 g, 6.83 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 용액을 DCM-H₂O 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 2-10% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트

트 (1.348 g, 5.12 mmol, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 238, 240, 242 (M, M+2, M+4)⁺.

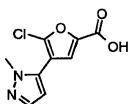
[2040] d) 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[2041]

[2042] 1,4-디옥산 (19.14 ml) 및 물 (3.83 ml) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트 (1.1 g, 4.59 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.05 g, 5.05 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨], 탄산칼륨 (3.17 g, 22.97 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.117 g, 0.23 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 4-25% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (800 mg, 2.53 mmol, 55% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS m/e ES 240, 242 (M, M+2)⁺.

[2043] e) 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산

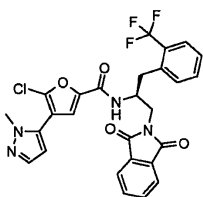


[2044]

[2045] 6 N 수산화나트륨 (4.16 ml, 24.93 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5.4 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (300 mg, 1.25 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (267 mg, 0.59 mmol, 47% 수율)을 백색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

[2046]

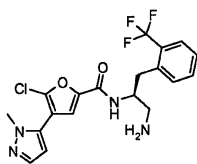
f) 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사아미드



[2047]

[2048] 25°C의 디클로로메탄 (4.6 ml) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (134 mg, 0.59 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (228 mg, 0.59 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.52 ml, 2.96 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (304 mg, 0.65 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사아미드 (202 mg, 0.33 mmol, 55.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 557, 559 (M, M+2)⁺.

[2049] g) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사아미드



[2050]

[2051]

25℃의 테트라히드로푸란 (1.8 ml) 및 메탄올 (1.8 ml) 중 5-클로로-N-((1S)-2-((1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (202 mg, 0.36 mmol)의 용액에 히드라진 (0.08 ml, 2.54 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하였다. DCM (2 ml) 중 상기 잔류물에 과량의 디에틸 에테르 중의 2 M HCl (2 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (120 mg, 0.24 mmol, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

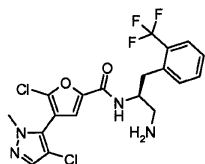
LCMS (ES)

$m/z = 427, 429 (M, M+2)^+$, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.11 (br. s., 3 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.57 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H) 4.43 - 4.51 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.99 - 3.17 (m, 4H).

[2052]

[2053]

실시예 128



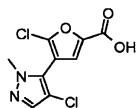
[2054]

[2055]

N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2056]

a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산



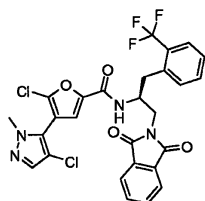
[2057]

[2058]

테트라히드로푸란 (6 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (300 mg, 1.25 mmol) [실시예 127에 따라 제조됨] 및 N-클로로숙신이미드 (166 mg, 1.25 mmol)의 용액을 셀링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 6 N 수산화나트륨 (4.1 ml, 24.94 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (232 mg, 0.44 mmol, 36% 수율)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/e 261, 263 (M, M+2)⁺.

[2059]

b) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-((1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-푸란카르복스아미드



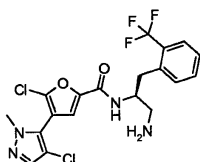
[2060]

[2061]

25℃의 디클로로메탄 (4.6 ml) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (116 mg,

0.44 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (171 mg, 0.44 mmol) [제조에 6에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.39 ml, 2.22 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (228 mg, 0.49 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-푸란카르복스아미드 (116 mg, 0.19 mmol, 42% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 591, 593 (M, M+2)⁺.

[2062] c) N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[2063]

[2064] 25℃의 테트라히드로푸란 (1 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-푸란카르복스아미드 (116 mg, 0.20 mmol)의 용액에 히드라진 (0.04 ml, 1.37 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하였다.

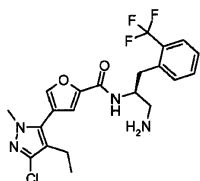
DCM (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 에테르 중의 2 M HCl (2 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (68 mg, 0.13 mmol, 65% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES)

m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 3 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 4.5 - 4.57 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H).

[2065]

[2066] 실시예 129



[2067]

[2068] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(3-클로로-4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

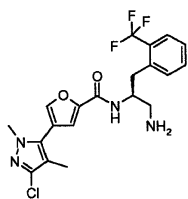
[2069] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (5 g, 24.39 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 125에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 455, 457 (M, M+2)⁺,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.42=0 - 7.43 (m, 2 H) 4.50 - 4.55 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 4 H) 2.39 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 1.03 (t, J=7.45 Hz, 3 H).

[2070]

[2071] 실시예 130



[2072]

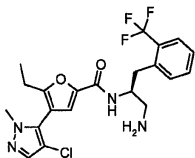
[2073] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란 카르복스아미드의 제조

[2074] 표제 화합물은 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물을 트리메틸보록신 (0.78 ml, 5.61 mmol)으로 대체하고, 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (5 g, 24.39 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 125에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 441,
443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 3 H) 7.70 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 4 H) 1.98 (s, 3 H).

[2075]

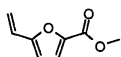
[2076] 실시예 131



[2077]

[2078] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

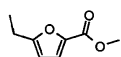
[2079] a) 메틸 5-에테닐-2-푸란카르복실레이트



[2080]

[2081] 1,4-디옥산 (50 ml) 및 물 (10 ml) 중 메틸 5-브로모-2-푸란카르복실레이트 (2.5 g, 12.19 mmol), 탄산칼륨 (8.43 g, 61.0 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.312 g, 0.61 mmol) 및 2,4,6-트리비닐시클로보록산-피리딘 착물 (1.47 g, 6.10 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-에테닐-2-푸란카르복실레이트 (1.3 g, 7.09 mmol, 58% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 153 (M+H)⁺.

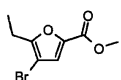
[2082] b) 메틸 5-에틸-2-푸란카르복실레이트



[2083]

[2084] 메탄올 (15 ml) 중 메틸 5-에테닐-2-푸란카르복실레이트 (1.3 g, 8.54 mmol)의 용액에 PdOH₂ (0.240 g, 1.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm (풍선)에서 1시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 상기 용액을 N₂로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 메틸 5-에틸-2-푸란카르복실레이트 (1.2 g, 7.16 mmol, 84% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LCMS (ES) m/e 155 (M+H)⁺.

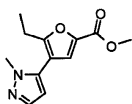
[2085] c) 메틸 4-브로모-5-에틸-2-푸란카르복실레이트



[2086]

[2087] 25℃의 클로로포름 (15 ml) 중 메틸 5-에틸-2-푸란카르복실레이트 (1.2 g, 7.78 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드 (1.56 g, 11.68 mmol)의 용액에 브롬 (0.56 ml, 10.90 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 썰링된 튜브에서 2시간 동안 70℃에서 교반한 다음 냉각시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-5-에틸-2-푸란카르복실레이트 (1.1 g, 3.26 mmol, 41.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다; LCMS (ES) $m/z = 233, 235 (M, M+2)^+$.

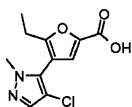
[2088] d) 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[2089]

[2090] 메틸 4-브로모-5-에틸-2-푸란카르복실레이트 (1.1 g, 4.72 mmol), 탄산칼륨 (3.26 g, 23.60 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.178 g, 5.66 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.121 g, 0.24 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 합하고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 4:1의 pdt/sm 을 나타냈다. 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.178 g, 5.66 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.121 g, 0.24 mmol)을 더 첨가한 다음 상기 용액을 추가 2시간 동안 교반한 후, 조 물질의 LCMS는 생성물로의 거의 완전한 전환을 나타냈다. 이어서, 반응 내용물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (950 mg, 3.37 mmol, 71.3% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다; LCMS (ES) $m/e 235 (M+H)^+$.

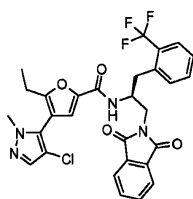
[2091] e) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복실산



[2092]

[2093] 테트라히드로푸란 (20 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (950 mg, 4.06 mmol) 및 *N*-클로로숙신이미드 (542 mg, 4.06 mmol)의 용액을 썰링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 6 N 수산화나트륨 (13.5 ml, 81 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 용액을 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상의 pH를 대략 4로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복실산 (683 mg, 2.55 mmol, 62.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다; LCMS (ES) $m/e 254, 256 (M, M+2)^+$.

[2094] f) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드

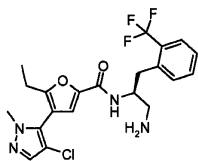


[2095]

[2096] 25℃의 디클로로메탄 (4.6 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복실산 (145 mg, 0.57 mmol), 2-((2*S*)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온 (219 mg, 0.57 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.50 ml, 2.85 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (292 mg, 0.63 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드 (250 mg, 0.41 mmol, 71% 수율)를 수득하였다.

백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 585, 587 (M, M+2)⁺.

[2097] g) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드



[2098]

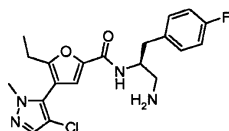
[2099] 25°C의 테트라히드로푸란 (1.8 ml) 및 메탄올 (1.8 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드 (250 mg, 0.43 mmol)의 용액에 히드라진 (0.13 ml, 4.27 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 2% MeOH)에 의해 정제하였다. DCM (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 에테르 중의 2 M HCl (2 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드의 HCl 염 (166 mg, 0.30 mmol, 70% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

LCMS (ES)

m/z = 455, 457 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (br. s., 1 H) 8.06 (br. s., 3 H) 7.67 (s, 1 H) 7.70 (d, J =7.83 Hz, 1 H) 7.59 (d, J =4.29 Hz, 2 H) 7.44 (d, J =4.04 Hz, 1 H) 7.31 (d, J =5.81 Hz, 1 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.99 - 3.12 (m, 4 H) 2.63 (q, J =7.33 Hz, 2 H) 1.21 (t, J =7.45 Hz, 3 H).

[2100]

[2101] 실시예 132



[2102]

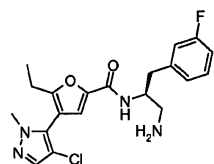
[2103] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2104] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (170 mg, 0.57 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 131에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 405, 407 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (d, J =8.59 Hz, 1 H) 8.09 (br. s., 3 H) 7.67 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.31 (dd, J =8.34, 5.81 Hz, 2 H) 7.12 (t, J =8.72 Hz, 2 H) 4.36 - 4.39 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 4 H) 2.62 (q, J =7.58 Hz, 2 H) 1.20 (t, J =7.45 Hz, 3 H).

[2105]

[2106] 실시예 133



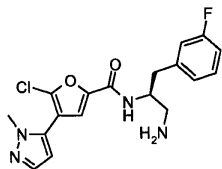
[2107]

[2108] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2109] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (170 mg, 0.57 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 131에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 405, 407 (M, M+2)^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 3 H) 7.67 (s, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.12 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 7.04 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.95 - 3.09 (m, 4 H) 2.62 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 1.20 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H).

실시예 134

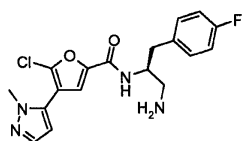


N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (295 mg, 0.88 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 377$,
379 (M, $M+2$) $^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.87 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)
8.16 (br. s., 3 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.53 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.32 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 7.11 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 7.04 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.44 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.95 - 3.00 (m, 4 H).

실시예 135

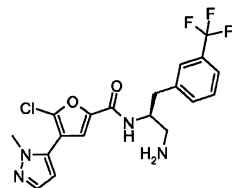


N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (295 mg, 0.88 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 377$,
379 (M, $M+2$) $^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.80 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)
8.11 (br. s., 3 H) 7.71 (s, 1 H) 7.53 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H) 7.12 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H) 6.49 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 4.32 - 4.38 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.99 - 3.01 (m, 4 H).

실시예 136



N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (340 mg, 0.88 mmol) [제조예 6의

절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

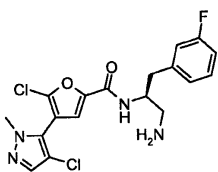
LCMS (ES) $m/z = 427$,

429 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)
8.11 (br. s., 3 H) 7.62 - 7.69 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H) 6.48 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H)
4.39 - 4.44 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.97 - 3.05 (m, 4 H).

[2125]

[2126]

실시예 137



[2127]

[2128]

N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2129]

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (321 mg, 0.96 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 128의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

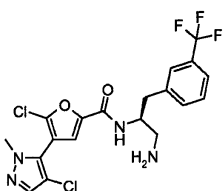
LCMS (ES) $m/z = 411$,

413 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)
8.04 (br. s., 3 H) 7.72 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.11 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.05 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.43 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.97 - 3.03 (m, 4 H).

[2130]

[2131]

실시예 138



[2132]

[2133]

N-((1S)-2-아미노-1-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2134]

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (221 mg, 0.58 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 128의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

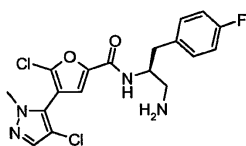
LCMS (ES) $m/z = 461$,

463 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)
8.10 (br. s., 3 H) 7.72 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H) 4.39 - 4.41 (m, 1 H)
3.76 (s, 3 H) 2.98 - 3.05 (m, 4 H).

[2135]

[2136]

실시예 139



[2137]

[2138]

N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2139]

표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (256 mg, 0.77 mmol) [제조예 6의 절차에 따라

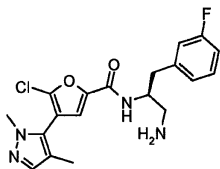
제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 128의 절차에 따라 백색 포말체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 411$,

413 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 3 H) 7.72 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.30 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H) 7.13 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H) 4.35 - 4.42 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.99 (br. s., 2 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H).

[2140]

실시예 140



[2142]

N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

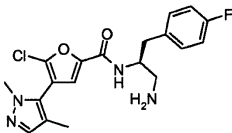
[2144]

표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.02 g, 4.59 mmol) [제조예 17에 따라 제조됨]로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (132 mg, 0.39 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 391, 393$ (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.04 (br. s., 3 H) 7.55 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 3.70 (s, 3 H) 2.97 (br. s., 2 H) 2.92 - 2.96 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H).

[2145]

실시예 141



[2147]

N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

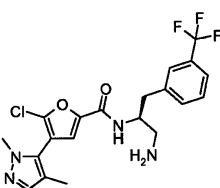
[2149]

표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.06 g, 13.78 mmol) [제조예 17에 따라 제조됨]로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (174 mg, 0.52 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) $m/z = 391, 393$ (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 3 H) 7.59 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.30 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H) 7.12 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H) 4.32 - 4.38 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 2.98 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 2.91 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 1.94 (s, 3 H).

[2150]

실시예 142



[2152]

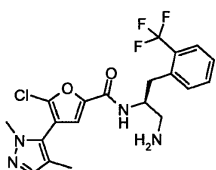
[2153] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란 카르복스아미드의 제조

[2154] 표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.06 g, 13.78 mmol) [제조예 17에 따라 제조됨]로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 8.15 (br. s., 2 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 4 H) 7.37 (s, 1 H) 4.38 - 4.42 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 4 H) 1.93 (s, 3 H).

[2155]

[2156] 실시예 143



[2157]

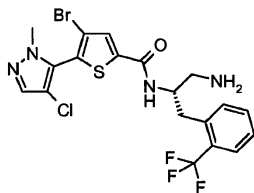
[2158] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란 카르복스아미드의 제조

[2159] 표제 화합물은 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.06 g, 13.78 mmol) [제조예 17에 따라 제조됨]로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.11 (br. s., 3 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 3 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 4.39 - 4.43 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H) 1.95 (s, 3 H).

[2160]

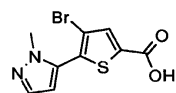
[2161] 실시예 144



[2162]

[2163] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2164] a) 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

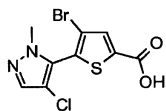


[2165]

[2166] 디옥산/H₂O (4:1, 100 mL) 중 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산 (3.30 g, 11.54 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (5.5 g, 40.0 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (671 mg, 0.58 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (2.66 g, 13.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 12시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O와 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 6 N HCl을 사용하여 수성상의 pH를 대략 3으로 조절한 다음 CHCl₃으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시

키고 (Na_2SO_4) 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (3.3 g, 정량적): LC-MS (ES) m/z = 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

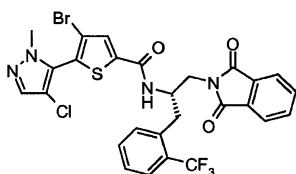
[2167] b) 4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2168]

[2169] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (6 mL) 중 4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (503 mg, 1.23 mmol)을 함유한 30 mL 쉐링된 튜브 반응기에 N-클로로숙신이미드 (NCS) (299 mg, 2.194 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 70°C로 가열하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 감압 증류에 의해 제거하여 표제 화합물 (0.54 mg, 정량적)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ES) m/z = 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2170] c) 4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2171]

[2172] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (4 mL) 중 4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (224 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (201 mg, 0.52 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (295 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.46 mL, 2.63 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (153 mg, 43%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 651 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2173] d) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2174] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중 4-브로모-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (153 mg, 0.223 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (50 μL , 1.59 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료된 후, 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2175] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (68 mg, 0.11 mmol, 48.7% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 523 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

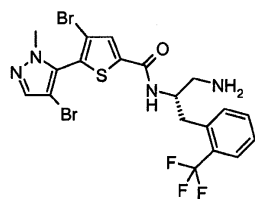
$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.02 - 3.14 (m, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 4.50 (s, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H)

7.56 - 7.64 (m, 2 H) 7.71 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.14 (s, 3 H) 8.21 (s, 1 H)

9.24 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H).

[2176]

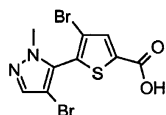
[2177] 실시예 145



[2178]

[2179] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

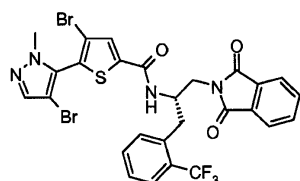
[2180] a) 4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2181]

[2182] 표제 화합물은 NCS를 N-브로모숙신이미드 (NBS) (287 mg, 1.596 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 144의 절차에 따라 제조하였다: LC-MS (ES) $m/z = 364 (M+H)^+$.

[2183] b) 4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드



[2184]

[2185] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (4 mL) 중 4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (238 mg, 0.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (209 mg, 0.54 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (293 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.46 mL, 2.62 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카) (3:1의 Hex/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (229 mg, 60%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 695 (M+H)^+$.

[2186] c) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[2187] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중 4-브로모-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드 (229 mg, 0.312 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (60 μ L, 1.91 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $CHCl_3$ /MeOH/ NH_4OH ; 12 g 컬럼)에 의해 정제하였다.

[2188] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl (500 mL)로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (104 mg, 0.15 mmol, 49% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 567 (M+H)^+$, 1H

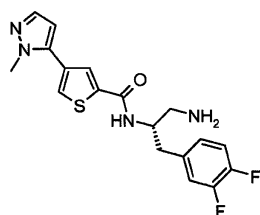
NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.10 (s, 4 H) 3.74 (s, 3 H) 4.50 (s, 1 H) 7.45 (ddd,

$J=7.96, 4.17, 4.04$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 7.71 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.76

(s, 1 H) 8.11 (s, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 9.19 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

[2189]

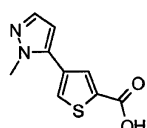
[2190] 실시예 146



[2191]

[2192] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

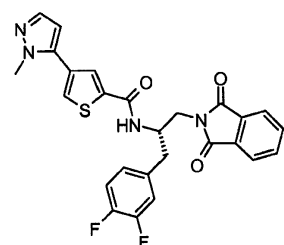
[2193] a) 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2194]

[2195] 디옥산/H₂O (4:1, 100 mL) 중 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (3.91 g, 18.9 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (21.7 g, 66.6 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (1.1 g, 0.95 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.94 g, 18.94 mmol) [제조예 7의 절차에 따라 제조됨]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실효된 튜브에서 12시간 동안 85°C로 가열한 다음 H₂O와 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 6 N HCl을 사용하여 수성상의 pH를 대략 3으로 조절한 다음 CHCl₃으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공하에 농축시킨 다음 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다 (2.84 g, 13.64 mmol, 72%): LC-MS (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

[2196] b) N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2197]

[2198] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (5 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (183 mg, 0.88 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.3 g, 0.85 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3,4-디플루오로-L-페닐알라닌 (2.03 g, 6.74 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (528 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.77 mL, 4.41 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (149 mg, 30%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 507 (M+H)⁺.

[2199] c) N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

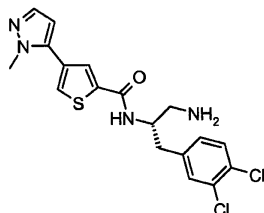
[2200] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (149 mg, 0.265 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (60 μL, 1.91 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2201] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화

합물의 HCl 염 (71 mg, 0.15 mmol, 57% 수율)을 수득하였다:

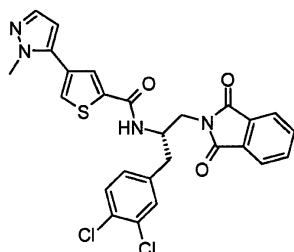
LC-MS (ES) m/z = 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.96 (d, J =6.06 Hz, 2 H) 3.00 - 3.06 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 4.33 - 4.42 (m, 1 H) 6.48 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.47 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 8.22 (s, 3 H) 8.35 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 9.09 (d, J =8.59 Hz, 1 H).

실시예 147



N-((1S)-2-((3,4-dichlorophenyl)methyl)amino)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide의 제조

a) N-((1S)-2-((3,4-dichlorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]에틸)-4-(1-methyl-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (4 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (160 mg, 0.62 mmol) [실시예 146의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.26 g, 0.67 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3,4-디클로로-N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-L-페닐알라닌 (2.03 g, 6.07 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (376 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.55 mL, 3.15 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (149 mg, 30%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 539 (M+H)⁺.

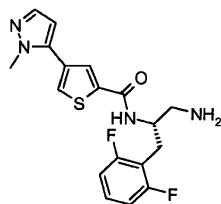
b) N-((1S)-2-((3,4-디클로로페닐)methyl)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4.5 mL) 및 메탄올 (0.45 mL) 중 N-((1S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)methyl]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (211 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (75 μ L, 2.390 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료된 후, 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (83 mg, 0.16 mmol, 48% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 411 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.95 - 3.07 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 6.48 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J =8.21, 1.89 Hz, 1 H) 7.47 (d, J =2.02 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =8.08 Hz, 1 H) 7.60 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 8.00 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 8.22 (s, 3 H) 8.35 (d, J =1.01 Hz, 1 H) 9.11 (d, J =8.59 Hz, 1 H).

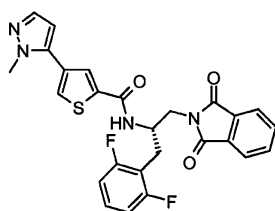
[2213] 실시예 148



[2214]

[2215] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2216] a) N-((1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2217]

[2218] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (160 mg, 0.62 mmol) [실시예 146의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,6-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (231 mg, 0.69 mmol) [제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (353 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.64 mL, 3.66 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (149 mg, 0.21 mmol, 30%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 507 (M+H)⁺.

[2219] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2220] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3.6 mL) 및 메탄올 (0.4 mL) 중 N-((1S)-2-(2,6-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (168 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (70 μ L, 2.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

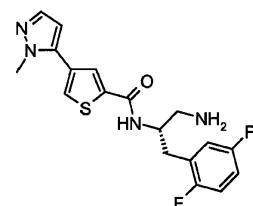
[2221] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (101 mg, 0.214 mmol, 68%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ ppm 2.92 - 3.03 (m, 3 H) 3.17 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 4.46 (m, 1 H) 6.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 1 H) 7.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=1.26 Hz, 4 H) 8.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

[2222]

[2223] 실시예 149

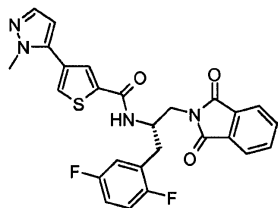


[2224]

[2225] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

조

- [2226] a) N-{(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2227]

- [2228] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (15 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (257 mg, 0.93 mmol) [실시예 146의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (476 mg, 0.81 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (535 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.808 mL, 4.63 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (225 mg, 34%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 507 (M+H)^+$.

- [2229] b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

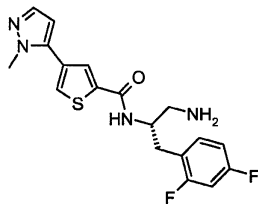
- [2230] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중 N-{(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (225 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (60 μ L, 1.91 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $CHCl_3$ /MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하였다. 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H_2O / CH_3CN , 95-5%)에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였고, 이를 실리카 상에서 중성화시켰다 (90:10:1의 $CHCl_3$ /MeOH/ NH_4OH).

- [2231] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (90.5 mg, 0.19 mmol, 63%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 377 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.95 - 3.01 (m, 2 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 3.92 - 3.98 (m, 3 H) 4.41 - 4.51 (m, 1 H) 6.47 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 (td, $J=9.09, 4.55$ Hz, 1 H) 7.27 (ddd, $J=9.09, 5.81, 3.28$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.18 (s, 3 H) 8.29 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 9.03 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

[2232]

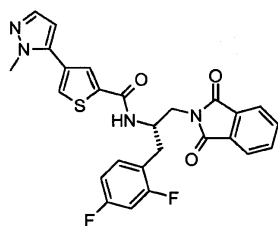
- [2233] 실시예 150



[2234]

- [2235] N-{(1S)-2-아미노-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

- [2236] a) N-{(1S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2237]

[2238]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (222 mg, 0.80 mmol) [실시에 146의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (331 mg, 0.78 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (1.0 g, 4.97 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (448 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. DIEA (700 μ L, 4.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (249 mg, 0.36 mmol, 46%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 507 (M+H)⁺.

[2239]

b) N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[2240]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-((1S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (249 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (80 μ L, 2.55 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다. 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였고, 이를 실리카 상에서 중성화시켰다 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

[2241]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (81 mg, 0.18 mmol, 50%)을 수득하였다:

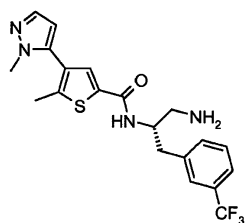
LC-MS (ES) m/z = 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 2.98 - 3.09 (m, 2 H) 3.93 - 3.98 (m, 3 H) 4.38 - 4.47 (m, 1 H) 6.47 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.00 (td, J =8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.19 (td, J =9.85, 2.53 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 1 H) 7.47 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 8.18 (br. s, 3 H) 8.27 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 8.99 (d, J =8.59 Hz, 1 H).

[2242]

[2243]

실시에 151



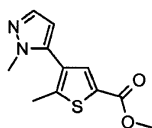
[2244]

[2245]

N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2246]

a) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



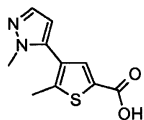
[2247]

[2248]

125 mL 썰링된 플라스크에 1,4-디옥산 (27 mL) 및 물 (7 mL) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (1.56 g, 6.64 mmol) [제조예 10의 절차에 따라 제조됨], 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.67 g, 8.03 mmol) [제조예 7의 절차에 따라 제조됨], K₂CO₃ (2.76 g, 19.97 mmol) 및

$\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (170 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 씰링된 튜브에서 3시간 동안 85°C로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, H_2O 와 CHCl_3 사이에 분배하였다. 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4), 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다 (385 mg, 1.4 mmol, 30%): LC-MS (ES) $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2249] b) 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



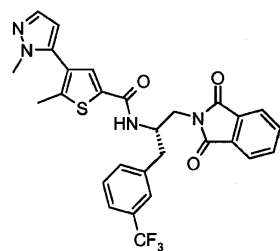
[2250]

[2251]

100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (31 mL) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (1.34 g, 5.67 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (31 mL, 186 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 6 N HCl을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 중성화시키고, CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 제거하였다. 생성된 고체를 추가의 정제 없이 사용하였다 (0.71 g, 2.81 mmol, 96%): LC-MS (ES) $m/z = 223$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2252]

c) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2253]

[2254]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (201 mg, 0.91 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (301 mg, 0.87 mmol) [N-([[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-([[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 14.95 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6에 따라 제조됨] 및 PyBrop (519 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. DIEA (790 μL , 4.52 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (247 mg, 45%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 553$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2255]

d) N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2256]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (6 mL) 및 메탄올 (600 μL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (374 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (125 μL , 3.98 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2257]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (135 mg, 0.27 mmol, 42%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 423$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz,

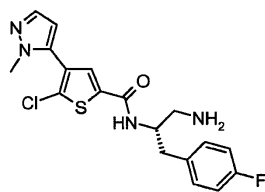
$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H)

6.34 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 3 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.04

(s, 1 H) 8.21 (s, 3 H) 8.98 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

[2258]

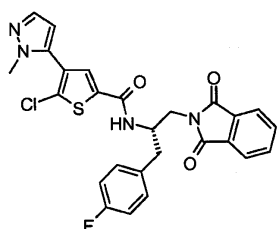
[2259] 실시예 152



[2260]

[2261] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2262] a) 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2263]

[2264] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (201 mg, 0.91 mmol) [실시예 95의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (301 mg, 0.87 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (519 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. DIEA (790 μ L, 4.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (186 mg, 32%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

[2265] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

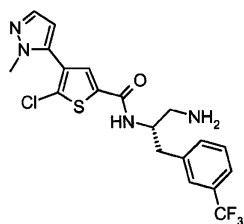
[2266] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (10 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (185 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (63 μ L, 2.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2267] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (101 mg, 0.24 mmol, 72%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 393 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 - 3.1 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.33 (s, 1 H) 6.48 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 7.10 (t, J =8.84 Hz, 2 H) 7.32 (dd, J =8.46, 5.68 Hz, 2 H) 7.55 (d, J =2.02 Hz, 1 H) 8.19 (s, 3 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 9.25 (d, J =8.59 Hz, 1 H).

[2268]

[2269] 실시예 153



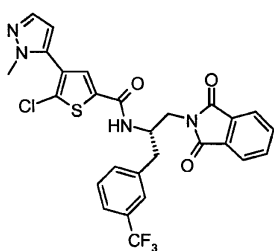
[2270]

[2271] N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2272]

a)

5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2273]

[2274] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (226 mg, 0.93 mmol) [실시예 95의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (519 mg, 1.349 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6에 따라 제조됨] 및 PyBrop (515 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. DIEA (820 μ L, 4.70 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (379 mg, 69%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 573 (M+H)⁺.

[2275] b) N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

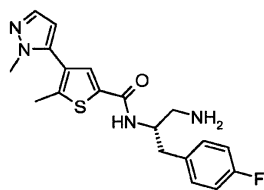
[2276] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (10 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (378 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (122 μ L, 3.89 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2277] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (222 mg, 0.41 mmol, 64%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 443 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.05 (d, J=6.82 Hz, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 4.37 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 3 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.20 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H) 9.31 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[2278]

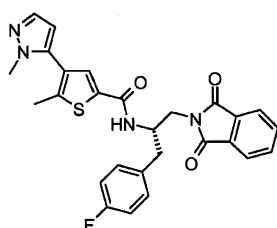
[2279] 실시예 154



[2280]

[2281] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2282] a) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2283]

[2284] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (200 mg, 0.90 mmol) [실시예 151의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (288 mg, 0.86 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6에 따라 제조됨] 및 PyBrop (512 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. DIEA (790 μ L, 4.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (162 mg, 32%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

[2285] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

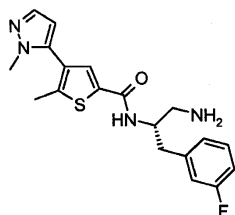
[2286] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (300 μ L) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (162 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (58 μ L, 1.85 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다. 상기 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였고, 이를 실리카 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) 상에서 중성화시켰다.

[2287] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (222 mg, 0.41 mmol, 64%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 373 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.89 - 3.02 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 4.26 - 4.48 (m, 1 H) 6.36 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.10 (t, *J*=8.72 Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.17 (s, 3 H) 8.88 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H).

[2288]

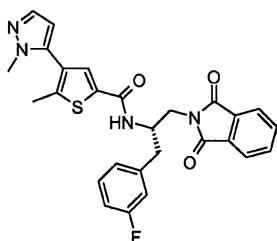
[2289] 실시예 155



[2290]

[2291] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2292] a) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2293]

[2294] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (200 mg, 0.90 mmol) [실시예 151의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (291 mg, 0.87 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (512 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. DIEA (790 μ L, 4.52 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 50%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

[2295] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

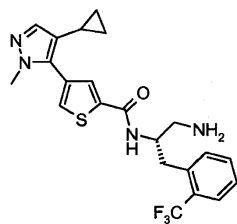
[2296] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (400 μ L) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (250 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (66 μ L, 2.10 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다. 상기 화합물을 추가로 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였고, 이를 실리카 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) 상에서 중성화시켰다.

[2297] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (142 mg, 0.31 mmol, 70%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 373 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 4.30 - 4.43 (m, 1 H) 6.36 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.02 (td, *J*=8.53, 2.15 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.52 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.19 (s, 3 H) 8.93 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H).

[2298]

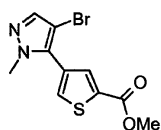
[2299] 실시예 156



[2300]

[2301] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

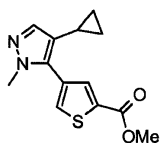
[2302] a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2303]

[2304] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (17 mL) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (860 mg, 3.48 mmol) [실시예 37의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 50 mL 썰링된 튜브 반응기에 NBS (747 mg, 4.20 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 70°C로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (20-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (867 mg, 83%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 303 (M+H)⁺.

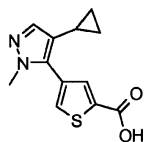
[2305] b) 메틸 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2306]

[2307] 20 mL 썰링된 튜브 반응기에 테트라히드로푸란 (THF) (8.5 mL) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (505 mg, 1.68 mmol), 시클로프로필보론산 (447 mg, 5.20 mmol), 탄산세슘 (1.90 g, 5.84 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (43.6 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 70°C로 가열한 다음 냉각시키고, CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (20-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.42 g, 1.60 mmol, 95%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

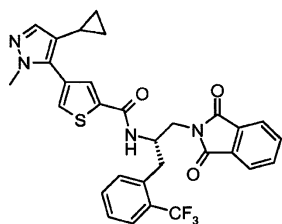
[2308] c) 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2309]

[2310] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (8 mL) 중 메틸 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (0.42 g, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (8 mL, 48.0 mmol)를 천천히 첨가한 다음 반응물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하였다. 6 N HCl을 첨가하여 수성층의 pH를 대략 3으로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 제거하여 표제 화합물 (0.42 g, 1.60 mmol, 95%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 249 (M+H)⁺.

- [2311] d) 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2312]

- [2313] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (105 mg, 0.42 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (152 mg, 0.39 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 PyBrop (246 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. DIEA (370 μ L, 2.19 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (171 mg, 66%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 579 (M+H)⁺.

- [2314] e) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

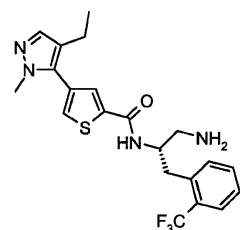
- [2315] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (5 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 4-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (102 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (40 μ L, 1.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

- [2316] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과량의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (65 mg, 0.12 mmol, 66% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 449 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.45 - 0.54 (m, 2 H) 0.76 - 0.83 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 1 H) 3.03 - 3.21 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 4.46 - 4.56 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.42 (t, J =7.45 Hz, 1 H) 7.53 (t, J =7.45 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J =19.96, 7.58 Hz, 2 H) 7.95 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 8.18 (s, 3 H) 8.24 (d, J =1.26 Hz, 1 H) 9.11 (d, J =9.09 Hz, 1 H).

[2317]

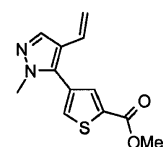
[2318] 실시예 157



[2319]

- [2320] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

- [2321] a) 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트

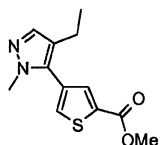


[2322]

- [2323] 5 mL 썰링된 튜브 반응기에 1,4-디옥산 (6.3 mL) 및 물 (1.6 mL) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트

일)-2-티오펜카르복실레이트 (473 mg, 1.57 mmol) [실시예 156의 절차에 따라 제조됨], 피리딘-트리에틸보록신 (1:1) (666 mg, 2.77 mmol), $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (16.8 mg, 0.03 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.72 g, 5.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 70°C에서 가열한 다음 CHCl_3 (75 mL) / H_2O (75 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 249 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

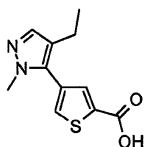
[2324] b) 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2325]

[2326] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 에틸 아세테이트 (15 mL) 중 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 및 10% Pd/C를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약하게 진공으로 만들고, 풍선으로부터 H_2 로 재충전시키고 H_2 분위기 하에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 0.2 μm PTFE 막 필터를 통해 여과하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다 (153 mg, 0.60 mmol, 87%): LC-MS (ES) m/z = 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

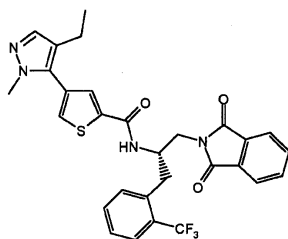
[2327] c) 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2328]

[2329] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 중 메틸 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (192 mg, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (4 mL, 24.0 mmol)를 천천히 첨가한 다음 반응물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 첨가하여 수성층의 pH를 3으로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 제거하여 표제 화합물 (181 mg, 정량적)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2330] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[2331]

[2332] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (106 mg, 0.45 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (164 mg, 0.43 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨] 및 PyBrop (254 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. DIEA (400 μL , 2.29 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (182 mg, 0.32 mmol, 71%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 567 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2333] e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[2334] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (5 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-

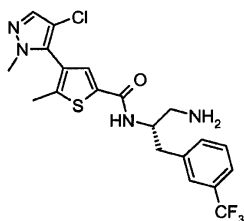
1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (101 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (40 μ L, 1.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2335] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (65 mg, 0.12 mmol, 68%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 437$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H) 2.44 (q, $J=7.41$ Hz, 2 H) 2.94 - 3.17 (m, 4 H) 3.80 (s, 3 H) 4.41 - 4.57 (m, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 2 H) 7.53 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=19.96, 7.58$ Hz, 2 H) 7.88 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 4 H) 9.10 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

[2336]

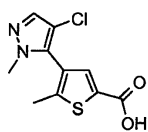
[2337] 실시예 158



[2338]

[2339] N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

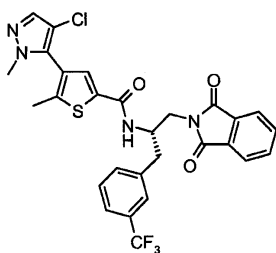
[2340] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



[2341]

[2342] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.0 g, 8.46 mmol) [제조예 10의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 150 mL 쉐링된 튜브 반응기에 NCS (1.355 g, 10.15 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 70°C로 가열하였다. 6 N NaOH (28 mL, 168 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가 2시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하였다. 6 N HCl을 첨가하여 수성층의 pH를 대략 3으로 조절하였다. 수성 상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (2.36 g, 9.19 mmol, 정량적)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 257$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2343] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드



[2344]

[2345] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (181 mg, 0.70 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (250 mg, 0.65 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을

제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (399 mg, 0.85 mmol)를 첨가하였다. DIEA (620 μ L, 3.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (319 mg, 0.50 mmol, 71%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

[2346] c) N-((1S)-2-아미노-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

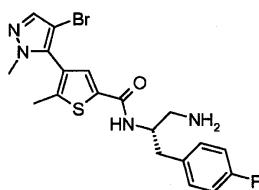
[2347] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4.9 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (319 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (119 μ L, 3.79 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2348] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과량의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (204 mg, 0.39 mmol, 79%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.95 - 3.10 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 3 H) 7.66 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.16 (s, 3 H) 8.90 (s, 1 H).

[2349]

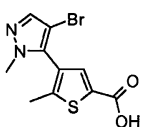
[2350] 실시예 159



[2351]

[2352] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

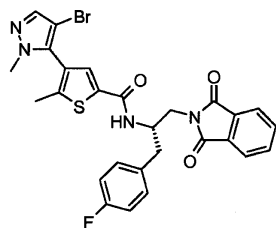
[2353] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



[2354]

[2355] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2 g, 8.46 mmol) [제조예 10의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 150 mL 썰링된 튜브 반응기에 NBS (1.84 g, 10.33 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. 이어서, 6 N NaOH (28 mL, 168 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 CHCl₃과 H₂O 사이에 분배한 다음 수성층을 6 N HCl을 사용하여 산성으로 만들었다. 수성상을 CHCl₃으로 여러 번 세척하고, 유기 분획을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (2.68 g, 8.9 mmol, 정량적)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

[2356] b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2357]

[2358]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8.5 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (256 mg, 0.85 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1272 mg, 3.80 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (485 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. DIEA (750 μ L, 4.29 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (319 mg, 0.50 mmol, 71%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

[2359]

c) N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드

[2360]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (133 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (50 μ L, 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2361]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (90 mg, 0.17 mmol, 83%)을 수득하였다:

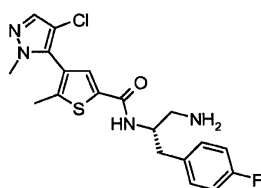
LC-MS (ES) m/z = 453 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.82 - 3.08 (m, 4 H) 3.72 (s, 3 H) 4.24 - 4.39 (m, 1 H) 7.11 (t, J =8.84 Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.03 - 8.25 (m, 3 H) 8.73 - 8.90 (m, 1 H).

[2362]

[2363]

실시예 160



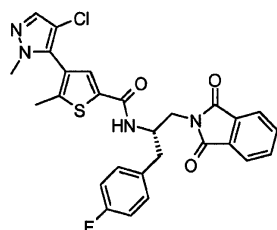
[2364]

[2365]

N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2366]

a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복사미드



[2367]

[2368] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (14 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (276 mg, 1.08 mmol) [실시예 158의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (317 mg, 0.95 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (612 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. DIEA (940 μ L, 5.38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (319 mg, 0.50 mmol, 71%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

[2369] b) N-[(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

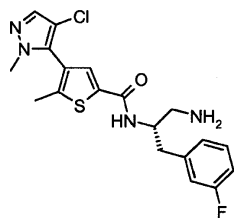
[2370] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (145 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (60 μ L, 1.91 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2371] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (88 mg, 0.19 mmol, 77%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 2.81 - 3.10 (m, 4 H) 3.72 (s, 3 H) 4.25 - 4.40 (m, 1 H) 7.10 (t, J =8.84 Hz, 2 H) 7.31 (dd, J =8.21, 5.68 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.15 (s, 3 H) 8.85 (s, 1 H).

[2372]

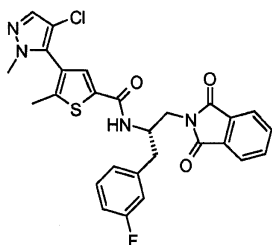
[2373] 실시예 161



[2374]

[2375] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2376] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2377]

[2378] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (187 mg, 0.73 mmol) [실시예 158의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (233 mg, 0.70 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (412 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. DIEA (640 μ L, 3.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬

럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 0.30 mmol, 42%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

[2379] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드

[2380] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (186 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (76 μ L, 2.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

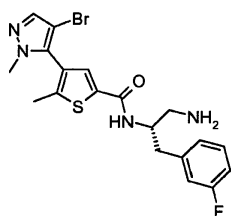
[2381] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (108 mg, 0.231 mmol, 74%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 2.34 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 7.02 (td, J =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.13 (t, J =7.07 Hz, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.15 (s, 3 H) 8.88 (d, J =6.32 Hz, 1 H).

[2382]

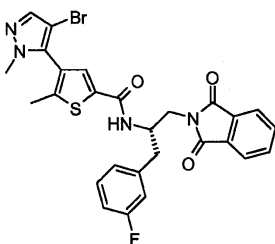
[2383] 실시예 162



[2384]

[2385] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2386] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드



[2387]

[2388] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (191 mg, 0.63 mmol) [실시예 159의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (209 mg, 0.62 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (359 mg, 0.77 mmol)를 첨가하였다. DIEA (560 μ L, 3.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (171 mg, 0.29 mmol, 46%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

[2389] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드

[2390] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸

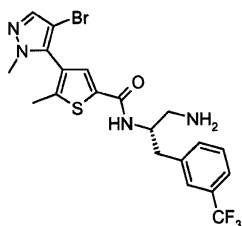
-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (171 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (66 μ L, 2.10 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2391] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (123 mg, 0.26 mmol, 88%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 453 (\text{M}+\text{H})^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 4 H) 3.72 (s, 3 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 7.02 (td, $J=8.46, 2.02$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.14 (s, 3 H) 8.79 - 8.93 (m, 1 H).

[2392]

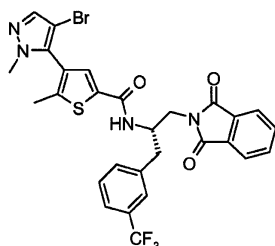
[2393] 실시예 163



[2394]

[2395] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2396] a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2397]

[2398] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (180 mg, 0.60 mmol) [실시예 159의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (203 mg, 0.58 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (340 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. DIEA (530 μ L, 3.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (259 mg, 0.41 mmol, 69%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 633 (\text{M}+\text{H})^+$.

[2399] b) N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

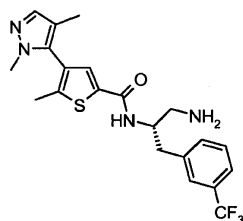
[2400] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (259 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (90 μ L, 2.87 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2401] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화

합물의 HCl 염 (172 mg, 0.33 mmol, 80%)을 수득하였다:

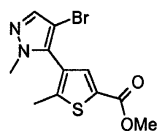
LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.03 (d, J =6.06 Hz, 4 H) 3.71 (d, J =5.81 Hz, 3 H) 4.31 - 4.41
(m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.60 (d, J =6.82 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.93 (d,
 J =12.88 Hz, 1 H) 8.18 (s, 3 H) 8.88 - 8.99 (m, 1 H).

실시예 164



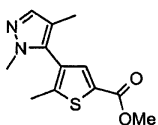
N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜
카르복스아미드의 제조

a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트



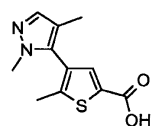
실온의 테트라히드로푸란 (THF) (40 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트
(2.1 g, 8.89 mmol) [제조예 10의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 75 mL 썰링된 튜브 반응기에 NBS (2.03 g,
11.41 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을
CHCl₃과 H₂O 사이에 분배한 다음 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼
크로마토그래피 (15-40% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.57 g, 8.15 mmol, 92%)을 수득하였다:
LC-MS (ES) m/z = 316 (M+H)⁺.

b) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트



350 mL 썰링된 플라스크 반응기에 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (41 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-
5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (2.57 g, 8.15 mmol), 트리메틸보록신 (2.27 ml, 16.31 mmol), K₂CO₃
(3.47 g, 25.1 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (426 mg, 0.83 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 1시간 동안 가
열하였다. 상기 혼합물을 CHCl₃/H₂O 사이에 분배하고, 유기층을 분리한 다음 Na₂SO₄로 건조시켰다. 생성된 물
질을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.3 g,
4.76 mmol, 58%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

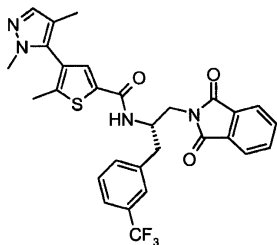
c) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산



100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (25 mL) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-
2-티오펜카르복실레이트 (1.31 g, 5.23 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (30 mL, 180 mmol)를 천천히 첨가한 다

음 반응물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 첨가하여 수성층의 pH를 3으로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 제거하여 표제 화합물 (1.3 g, 5.5 mmol, 정량적)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [2415] d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2416]

- [2417] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (170 mg, 0.68 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-([3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (256 mg, 0.67 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (387 mg, 0.83 mmol)를 첨가하였다. DIEA (600 μL , 3.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (311 mg, 0.55 mmol, 80%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 567 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [2418] e) N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

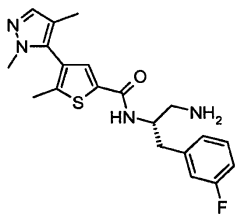
- [2419] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1.4 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (311 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (122 μL , 3.89 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

- [2420] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (234 mg, 0.44 mmol, 79%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.03 (d, $J=6.82$ Hz, 4 H) 3.62 (s, 3 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.20 (s, 3 H) 8.89 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

[2421]

- [2422] 실시예 165

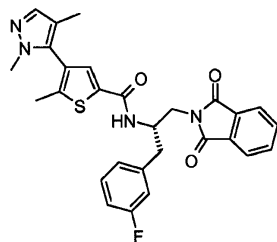


[2423]

- [2424] N-((1S)-2-아미노-1-([3-플루오로페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

- [2425] a) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-플루오로페

닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2426]

[2427]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (207 mg, 0.83 mmol) [실시예 164의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (279 mg, 0.83 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐]-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (469 mg, 1.00 mmol)를 첨가하였다. DIEA (730 μ L, 4.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (209 mg, 0.36 mmol, 43%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

[2428]

b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

[2429]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (201 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (86 μ L, 2.74 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2430]

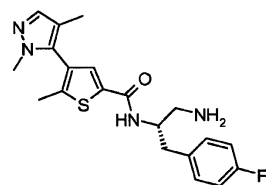
상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과량의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (163 mg, 0.34 mmol, 87%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.88 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.87 - 3.09 (m, 4 H) 3.17 3.63 (s, 3 H) 4.28 - 4.45 (m, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 7.13 (t, *J*=7.20 Hz, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.20 (s, 3 H) 8.88 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H).

[2431]

[2432]

실시예 166



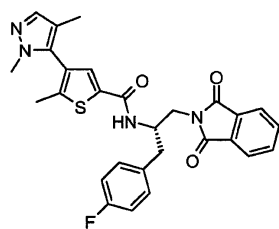
[2433]

[2434]

N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2435]

a) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2436]

[2437]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (253 mg, 1.02 mmol) [실시예 164의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (335 mg, 1.00 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (574 mg, 1.23 mmol)를 첨가하였다. DIEA (930 μ L, 5.32 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (132 mg, 0.25 mmol, 24%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

[2438]

b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드

[2439]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-2-티오펜카르복사미드 (132 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (57 μ L, 1.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5:0.5의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2440]

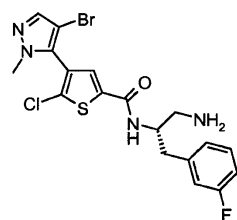
상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (104 mg, 0.22 mmol, 84%)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.84 - 3.11 (m, 4 H) 3.63 (s, 3 H) 4.24 - 4.39 (m, 1 H) 7.10 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 7.31 (dd, J=8.21, 5.68 Hz, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.18 (s, 3 H) 8.83 (s, 1 H).

[2441]

[2442]

실시예 167



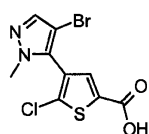
[2443]

[2444]

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2445]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산



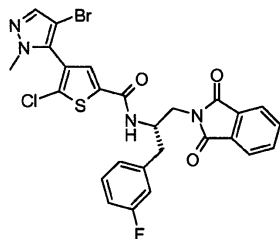
[2446]

[2447]

실온의 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (1.47 g, 5.73 mmol) [실시예 151의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 150 mL 쉐링된 튜브 반응기에 NBS (1.243 g, 6.98 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. 이어서, 6 N

NaOH (20 ml, 120 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배한 다음 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다 (385 mg, 1.4 mmol, 30%): LC-MS (ES) m/z = 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [2448] b) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드



[2449]

- [2450] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (204 mg, 0.60 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (215 mg, 0.64 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐}-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.7 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (380 mg, 0.81 mmol)를 첨가하였다. DIEA (570 μL , 3.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (247 mg, 45%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 603 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [2451] c) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드

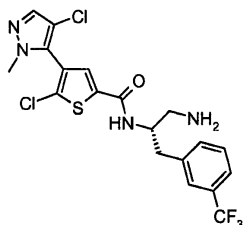
- [2452] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1.2 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드 (133 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (50 μL , 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

- [2453] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (145 mg, 0.30 mmol, 66% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 473 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.91 - 3.03 (m, 4 H) 3.77 (s, 3 H) 4.30 - 4.41 (m, 1 H) 7.04 (td, $J=8.53, 2.15$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.02 - 8.14 (m, 4 H) 9.06 (s, 1 H).

[2454]

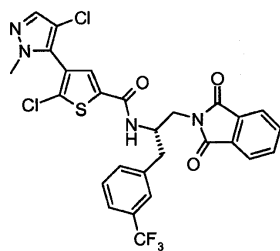
- [2455] 실시예 168



[2456]

- [2457] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

- [2458] a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드



[2459]

[2460]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (264 mg, 0.95 mmol) [실시예 96의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (306 mg, 0.80 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (450 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. DIEA (660 μ l, 3.78 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (303 mg, 0.44 mmol, 56%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 607 (M+H)⁺.

[2461]

b) N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사아미드

[2462]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1.5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사아미드 (303 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (120 μ L, 3.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2463]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (177 mg, 0.31 mmol, 61% 수율)을 수득하였다:

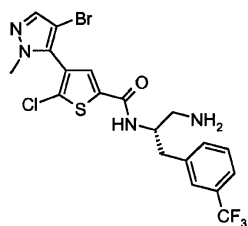
LC-MS (ES) m/z = 479 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 2.97 - 3.08 (m, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 4.28 - 4.44 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 3 H) 7.66 (s, 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 1 H) 8.10 (s, 4 H) 9.16 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

[2464]

[2465]

실시예 169



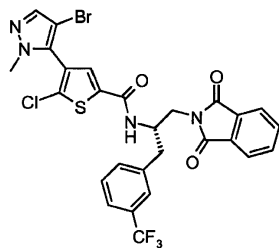
[2466]

[2467]

N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사아미드의 제조

[2468]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사아미드



[2469]

[2470]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (5 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (183 mg, 0.54 mmol) [실시예 167의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (201 mg, 0.52 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (298 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. DIEA (470 μ L, 2.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (246 mg, 0.36 mmol, 69%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 653 (M+H)⁺.

[2471]

b) N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드

[2472]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드 (246 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (0.083 mL, 2.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2473]

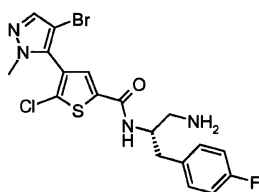
상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (134 mg, 0.22 mmol, 57% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 523 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.04 (d, J =4.55 Hz, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 4.29 - 4.43 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 3 H) 7.66 (s, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 8.06 - 8.18 (m, 4 H) 9.17 (s, 1 H).

[2474]

[2475]

실시예 170



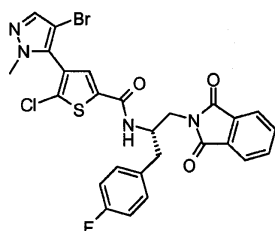
[2476]

[2477]

N-((1S)-2-아미노-1-([4-플루오로페닐]메틸)에틸)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2478]

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([4-플루오로페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복사미드



[2479]

[2480] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (340 mg, 1.00 mmol) [실시예 167의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (374 mg, 1.12 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (626 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. DIEA (980 μ L, 5.61 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (229 mg, 0.35 mmol, 31%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

[2481] b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드

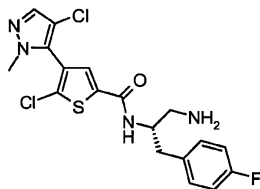
[2482] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1.2 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-2-티오펜카르복스아미드 (229 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (90 μ L, 2.87 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2483] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (99 mg, 0.17 mmol, 45% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.90 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.95 - 3.06 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.27 - 4.39 (m, 1 H) 7.11 (t, *J*=8.72 Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 8.01 - 8.21 (m, 4 H) 9.06 (s, 1 H).

[2484]

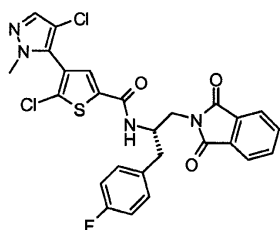
[2485] 실시예 171



[2486]

[2487] N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2488] a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-2-티오펜카르복스아미드



[2489]

[2490] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9.5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (320 mg, 1.16 mmol) [실시예 168의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (318 mg, 0.95 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (535 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. DIEA (840 μ L, 4.81 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 0.16 mmol, 17%)을 수

특하였다: LC-MS (ES) $m/z = 557 (M+H)^+$.

[2491] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드

[2492] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1.5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (106 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (45 μ L, 1.43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$)에 의해 정제하였다.

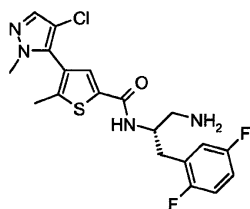
[2493] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과량의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (65 mg, 0.12 mmol, 65% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 429 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.82 - 3.10 (m, 4 H) 3.77 (s, 3 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 7.11 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 8.10 (s, 4 H) 9.11 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H).

[2494]

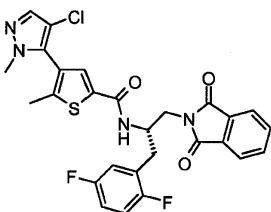
[2495] 실시예 172



[2496]

[2497] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

[2498] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드



[2499]

[2500] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8.5 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (219 mg, 0.85 mmol) [실시예 158의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (290 mg, 0.82 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (481 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. DIEA (750 μ L, 4.29 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (246 mg, 0.44 mmol, 52%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 555 (M+H)^+$.

[2501] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드

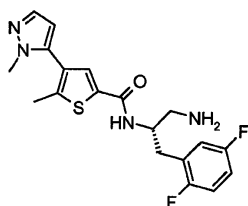
[2502] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (246 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (100 μ L, 3.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1

의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 에 의해 정제하였다.

[2503] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (147 mg, 0.28 mmol, 64% 수율)을 수득하였다:

[2504] LC-MS (ES) $m/z = 425 (\text{M}+\text{H})^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 2.93 - 3.07 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 4.34 - 4.50 (m, 1 H) 7.04 - 7.14 (m, 1 H) 7.19 (td, $J=9.03, 4.67$ Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.14 (s, 3 H) 8.87 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

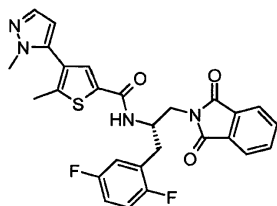
[2505] 실시예 173



[2506]

[2507] N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)ethyl]-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thioxocarbonyl)amide의 제조

[2508] a) N-((1S)-2-(2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thioxocarbonyl)amide



[2509]

[2510] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7.5 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (171 mg, 0.77 mmol) [실시예 151의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (270 mg, 0.77 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조에 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (436 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. DIEA (680 μL , 3.89 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (246 mg, 0.44 mmol, 52%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 521 (\text{M}+\text{H})^+$.

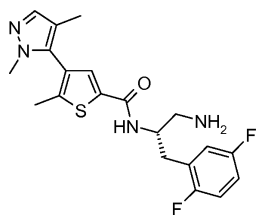
[2511] b) N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)ethyl]-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thioxocarbonyl)amide

[2512] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜 카르복시아미드 (243 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (0.103 mL, 3.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2513] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (132 mg, 0.27 mmol, 58% 수율)을 수득하였다:

[2514] LC-MS (ES) $m/z = 391 (\text{M}+\text{H})^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.87 - 3.10 (m, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 6.35 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H) 7.52 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.16 (s, 3 H) 8.88 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

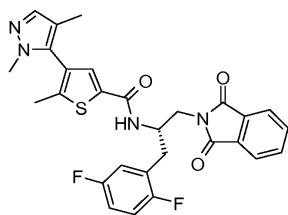
[2515] 실시예 174



[2516]

[2517] N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl)-4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide의 제조

[2518] a) N-((1S)-2-(2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]ethyl)-4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide



[2519]

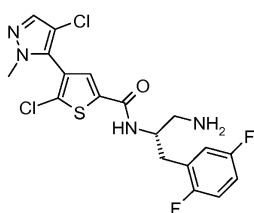
[2520] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8.5 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (208 mg, 0.88 mmol) [실시예 164의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (288 mg, 0.82 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (503 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. DIEA (770 μ L, 4.41 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (292 mg, 0.55 mmol, 62%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 535 (M+H)⁺.

[2521] b) N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl)-4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide

[2522] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드 (292 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (120 μ L, 3.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.[2523] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (163 mg, 0.32 mmol, 59% 수율)을 수득하였다:LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.94 - 3.06 (m, 4 H) 3.63 (s, 3 H) 4.35 - 4.49 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 1 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.16 (s, 3 H) 8.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[2524]

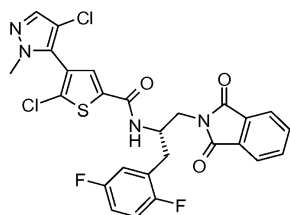
[2525] 실시예 175



[2526]

[2527] N-{(1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2528] a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-2-티오펜카르복스아미드



[2529]

[2530] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8.5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (235 mg, 0.85 mmol) [실시예 96의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (290 mg, 0.82 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조에 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (479 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. DIEA (742 μ L, 4.25 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (174 mg, 0.30 mmol, 36%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 575 (M+H)⁺.

[2531] b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2532] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3.6 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-2-티오펜카르복스아미드 (174 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (70 μ L, 2.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

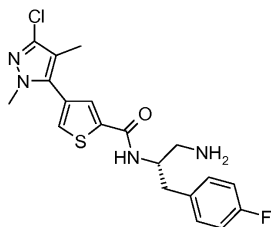
[2533] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (115 mg, 0.21 mmol, 70% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 445 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.88 - 3.09 (m, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 4.33 - 4.48 (m, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 (td, J =9.09, 4.55 Hz, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.13 (s, 3 H) 9.14 (d, J =8.84 Hz, 1 H).

[2534]

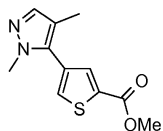
[2535] 실시예 176



[2536]

[2537] N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

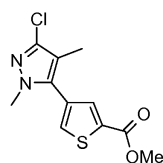
[2538] a) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2539]

[2540] 350 mL 쉐링된 플라스크 반응기에 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (57 mL) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (3.45 g, 11.46 mmol) [실시예 156의 절차에 따라 제조됨], 트리메틸보록신 (2.7 mL, 19.40 mmol), K₂CO₃ (4.75 g, 34.4 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (599 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110°C에서 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, CHCl₃ / H₂O 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.07 g, 8.76 mmol, 76%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

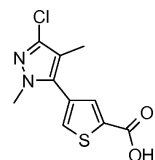
[2541] b) 메틸 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2542]

[2543] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.07 g, 8.76 mmol)를 함유한 125 mL 쉐링된 튜브 반응기에 NCS (1.78 g, 13.09 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 완료된 후, 생성물을 CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 증류에 의해 제거하여 표제 화합물 (2.18 g, 7.97 mmol, 91%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

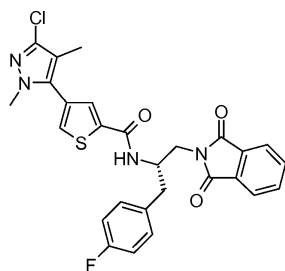
[2544] c) 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2545]

[2546] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (30 mL) 중 메틸 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (2.15 g, 7.94 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (30 mL, 180 mmol)를 천천히 첨가한 다음 반응물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 첨가하여 수성층의 pH를 대략 3으로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 제거하여 표제 화합물 (1.35 g, 5.26 mmol, 66%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

[2547] d) 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2548]

[2549]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (294 mg, 1.14 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (409 mg, 1.22 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (645 mg, 1.38 mmol)를 첨가하였다. DIEA (1 mL, 5.73 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (534 mg, 0.92 mmol, 81%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 537 (M+H)^+$.

[2550]

e) N-[(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2551]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (9 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드 (534 mg, 0.994 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (220 μ L, 7.01 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$)에 의해 정제하였다.

[2552]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (354 mg, 0.70 mmol, 70% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 407 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.91 - 3.02 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 4.30 - 4.41 (m, 1 H)

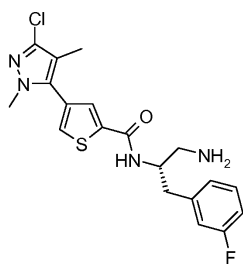
7.10 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 8.01 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 3 H)

8.21 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 9.04 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H).

[2553]

[2554]

실시예 177



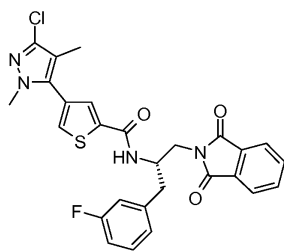
[2555]

[2556]

N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2557]

a) 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드



[2558]

[2559]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (10 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (291 mg, 1.13 mmol) [실시예 176의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (409 mg, 1.22 mmol) [N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐]-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (654 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. DIEA (1 mL, 5.73 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (427 mg, 0.76 mmol, 67%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

[2560]

b) N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2561]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (7.5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드 (427 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (175 μ L, 5.58 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2562]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (296 mg, 0.59 mmol, 74% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.95 - 3.06 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H)

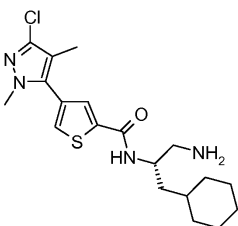
7.02 (td, J =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 8.01 (d,

J =1.01 Hz, 1 H) 8.16 (s, 3 H) 8.22 (s, 1 H) 9.07 (d, J =8.34 Hz, 1 H).

[2563]

[2564]

실시예 178



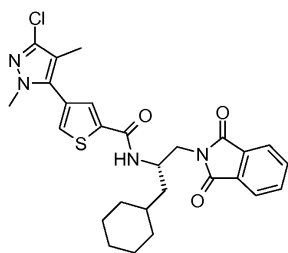
[2565]

[2566]

N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2567]

a) 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드



[2568]

[2569]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (150 mg, 0.58 mmol) [실시예 176의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (176 mg, 0.54 mmol) [N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 3-시클로헥실-N-{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐-L-알라닌 (5 g, 18.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (336 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. DIEA (520 μ L, 2.98 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (336 mg, 0.61 mmol, 정량적)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 526 (M+H)⁺.

[2570]

b) N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2571]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (6.5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-시클로헥실-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-2-티오펜카르복스아미드 (366 mg, 0.697 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (155 μ L, 4.94 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2572]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (173 mg, 0.35 mmol, 50% 수율)을 수득하였다:

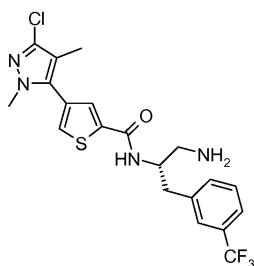
LC-MS (ES) m/z = 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 1 H) 0.92 - 1.01 (m, 1 H) 1.13 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 1.22 (d, *J*=12.88 Hz, 1 H) 1.29 (s, 1 H) 1.32 - 1.43 (m, 1 H) 1.48 - 1.56 (m, 1 H) 1.58 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H) 1.63 (s, 3 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.99 (s, 3 H) 2.94 (d, *J*=5.31 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.05 (s, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.80 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H).

[2573]

[2574]

실시예 179



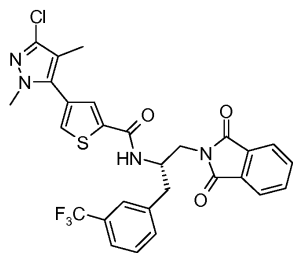
[2575]

[2576]

N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2577]

a) 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2578]

[2579]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9.5 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (238 mg, 0.93 mmol) [실시예 176의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (355 mg, 0.92 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (5.0 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조에 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (532 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. DIEA (820 μ L, 4.70 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (448 mg, 0.72 mmol, 78%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

[2580]

b) N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[2581]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (7.5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(3-클로로-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드 (468 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (175 μ L, 5.58 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2582]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (321 mg, 0.58 mmol, 72% 수율)을 수득하였다:

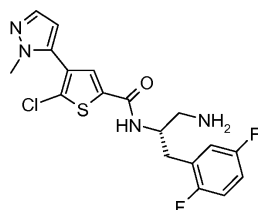
LC-MS (ES) m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.98 (s, 3 H) 3.05 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 3.77 (s, 3 H) 4.33 - 4.44 (m, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 8.01 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.11 (s, 3 H) 8.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 9.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

[2583]

[2584]

실시예 180



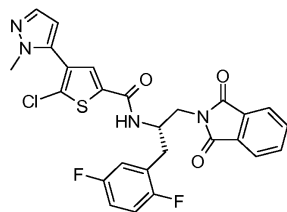
[2585]

[2586]

N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2587]

a) 5-클로로-N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[2588]

[2589]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (147 mg, 0.61 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (216 mg, 0.61 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (341.4 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. DIEA (530 μ L, 3.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (233 mg, 0.43 mmol, 71%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 541 ($M+H$)⁺.

[2590]

b) N-[(1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2591]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 5-클로로-N-[(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (233 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (95 μ L, 3.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$)에 의해 정제하였다.

[2592]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (165 mg, 0.32 mmol, 75% 수율)을 수득하였다:

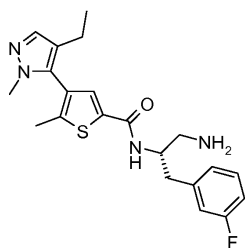
LC-MS (ES) m/z = 411 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.88 - 3.14 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.37 - 4.50 (m, 1 H) 6.48 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.19 (dt, $J=9.09$, 4.55 Hz, 1 H) 7.29 (ddd, $J=8.84$, 5.68, 3.16 Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 9.32 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

[2593]

[2594]

실시예 181



[2595]

[2596]

N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2597]

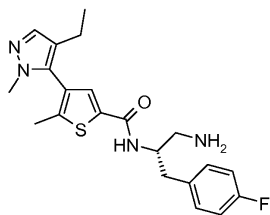
표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 [제조예 6에 따라 제조됨]을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (184 mg, 0.55 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 109의 절차에 따라 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 401 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1.04 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.33 (m, 5 H) 2.86 - 3.08 (m, 4 H) 3.60 (s, 3 H) 4.27 - 4.43 (m, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.19 (s, 3 H) 8.85 (s, 1 H).

[2598]

[2599] 실시예 182



[2600]

[2601] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

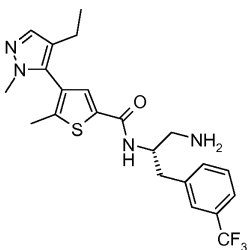
[2602] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 [제조예 6에 따라 제조됨]을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (207 mg, 0.62 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 109의 절차에 따라 제조하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 401 (M+H)^+$, 1H NMR

(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.04 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H) 2.25 (s, 5 H) 2.88 - 3.00 (m, 4 H) 3.61 (s, 3 H) 4.25 - 4.40 (m, 1 H) 7.01 - 7.17 (m, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.17 (s, 3 H) 8.81 (s, 1 H).

[2603]

[2604] 실시예 183



[2605]

[2606] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

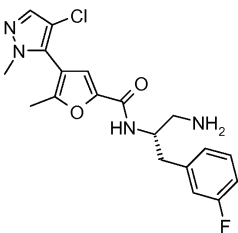
[2607] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 [제조예 6에 따라 제조됨]을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (158 mg, 0.41 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 109의 절차에 따라 제조하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 451 (M+H)^+$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ

ppm 1.04 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H) 2.24 (s, 5 H) 3.03 (d, $J=6.32$ Hz, 4 H) 3.59 (s, 3 H) 4.35 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.20 (s, 3 H) 8.88 (s, 1 H).

[2608]

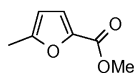
[2609] 실시예 184



[2610]

[2611] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

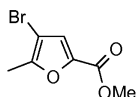
[2612] a) 메틸 5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[2613]

[2614] 콘덴서가 장착된 200 mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올 (100 mL) 중 5-메틸-2-푸란카르복실산 (2.5 g, 19.82 mmol)을 첨가하였다. H_2SO_4 (10.5 mL, 197 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 중성 pH로 만든 다음 5 N NaOH를 첨가하여 pH를 10으로 만들었다. $CHCl_3$ 을 첨가하고, 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (2.3 g, 16.3 mmol, 82%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 141 ($M+H$)⁺.

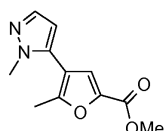
[2615] b) 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[2616]

[2617] 실온의 클로로포름 (50 mL) 중 메틸 5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (2.33 g, 16.29 mmol) 및 염화알루미늄 (3.3 g, 24.75 mmol)의 용액에 Br_2 (1.1 mL, 21.35 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 150 mL 썰링된 튜브 반응기 안에서 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료된 후, 상기 용액을 아이스 배스에서 냉각시킨 다음 H_2O 를 첨가하고, 반응물을 $CHCl_3/H_2O$ 사이에 분배하였다. 유기층을 $NaHCO_3$ 으로 세척한 다음 $Na_2S_2O_3$ 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.13 g, 9.72 mmol, 60%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 221 ($M+H$)⁺.

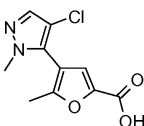
[2618] c) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[2619]

[2620] 5 mL 썰링된 플라스크 반응기에 1,4-디옥산 (23 mL) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (1.13 g, 5.16 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.31 g, 6.30 mmol) [제조예 7의 절차에 따라 제조됨], K_3PO_4 (3.87 g, 18.23 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (153 mg, 0.17 mmol) 및 $P(OMe)_3$ (32 μ L, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 95°C에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, $CHCl_3/H_2O$ 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (967 mg, 4.39 mmol, 85%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 271 ($M+H$)⁺.

[2621] d) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산

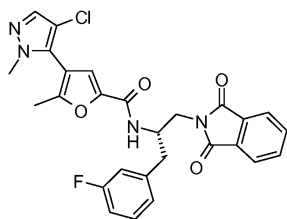


[2622]

[2623] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (20 mL) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (967 mg, 4.39 mmol)를 함유한 150 mL 썰링된 튜브 반응기에 NCS (709 mg, 5.31 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. 이어서, 6 N NaOH (20 mL, 120 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 70°C에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 $CHCl_3$ 과 H_2O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 사용하여 수성상의 pH를 대략 3으로 조절하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물

(1.13 g, 4.41 mmol, 정량적)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) $m/z = 241$ (M+H)⁺.

[2624] e) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[2625]

[2626] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (244 mg, 0.95 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (320 mg, 0.95 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐}-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.0 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨 및 PyBrop (533 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. DIEA (830 μ L, 4.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (242 mg, 0.465 mmol, 49%)을 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 521$ (M+H)⁺.

[2627] f) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드

[2628] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3.6 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (238 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (100 μ L, 3.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2629] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (157 mg, 0.32 mmol, 71% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 391$ (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

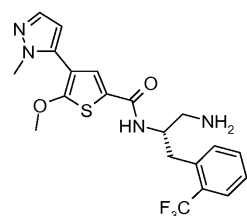
DMSO-*d*₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 4.36 - 4.49 (m, 1 H)

7.03 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.67

(s, 1 H) 8.14 (s, 3 H) 8.65 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

[2630]

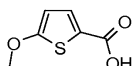
[2631] 실시예 185



[2632]

[2633] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

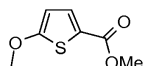
[2634] a) 5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산



[2635]

[2636] -78℃의 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 중 헥산 중의 2.5 M nBuLi (3.8 mL, 9.50 mmol)를 함유한 100 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(메틸옥시)티오펜 (1.01 g, 8.85 mmol)을 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 실온으로 가온한 다음 2시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 -35℃로 냉각시키고 분쇄된 고체 CO₂를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간에 걸쳐 실온으로 가온한 다음 아이스 베스에서 냉각시키고, NH₄Cl (포화됨)을 사용하여 켄칭시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 CHCl₃/H₂O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 사용하여 수성층을 산성으로 만들었다. 분리한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (1.3 g, 8.05 mmol, 91%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 159 (M+H)⁺.

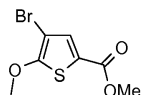
[2637] b) 메틸 5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실레이트



[2638]

[2639] 콘텐서가 장착된 200 mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올 (40 mL) 중 5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산 (1.3 g, 8.22 mmol)을 첨가하였다. H₂SO₄ (5 mL, 94 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하고 반응물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화된 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 중성 pH로 만든 다음 5 N NaOH를 첨가하여 pH를 10으로 만들었다. 상기 혼합물을 H₂O/CHCl₃ 사이에 분배하고, 유기상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (5-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (827 mg, 4.56 mmol, 56%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 173 (M+H)⁺.

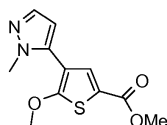
[2640] c) 메틸 4-브로모-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실레이트



[2641]

[2642] 실온의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (20 mL) 중 메틸 5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실레이트 (0.73 g, 4.23 mmol)를 함유한 5 mL 쉐링된 튜브 반응기에 NBS (903 mg, 5.07 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. NBS (249 mg)를 더 첨가하고 실온에서 1시간 후 생성물을 CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (825 mg, 3.19 mmol, 75%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 252 (M+H)⁺.

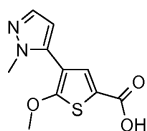
[2643] d) 메틸 5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2644]

[2645] 350 mL 쉐링된 플라스크 반응기에 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (3 mL) 중 메틸 4-브로모-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실레이트 (772 mg, 3.07 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (773 mg, 3.72 mmol) [제조예 7의 절차에 따라 제조됨], K₂CO₃ (1.419 g, 10.27 mmol) 및 Pd(Pt-Bu₃)₂ (103 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 85℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 CHCl₃/H₂O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 사용하여 수성층을 산성으로 만들었다. 분리한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다. 생성된 물질을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (967 mg, 4.39 mmol, 85%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

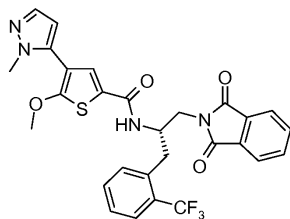
[2646] e) 5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2647]

[2648] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 중 메틸 5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (203 mg, 0.805 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (4 mL, 24.0 mmol)를 천천히 첨가한 다음 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 6 N HCl을 첨가하여 상기 혼합물을 중성화시키고, CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (152 mg, 0.64 mmol, 79%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 239 (M+H)⁺.

[2649] f) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[2650]

[2651] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (6 mL) 중 5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (148 mg, 0.62 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (242 mg, 0.63 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (356 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. DIEA (550 μL, 3.15 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (303 mg, 0.51 mmol, 82%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 569 (M+H)⁺.

[2652] g) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

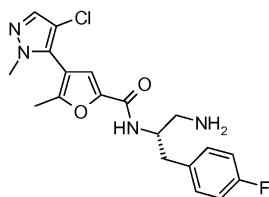
[2653] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (303 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (110 μL, 3.50 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2654] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (122 mg, 0.23 mmol, 45% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 439 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 4.41 - 4.53 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 2 H) 7.68 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.17 (s, 3 H) 8.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[2655]

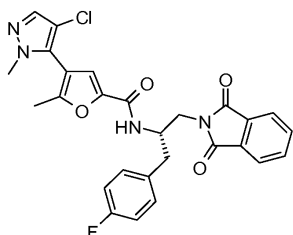
[2656] 실시예 186



[2657]

[2658] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2659] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[2660]

[2661] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (9.5 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스산 (248 mg, 0.97 mmol) [실시예 184의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (321 mg, 0.96 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (557 mg, 1.19 mmol)를 첨가하였다. DIEA (840 μ L, 4.81 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (167 mg, 0.26 mmol, 67%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

[2662] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드

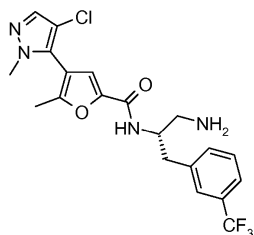
[2663] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2.5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (144 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (60 μ L, 1.91 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2664] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (100 mg, 0.21 mmol, 74% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 391 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.83 - 2.93 (m, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.32 - 4.44 (m, 1 H) 7.12 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.07 (s, 3 H) 8.57 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

[2665]

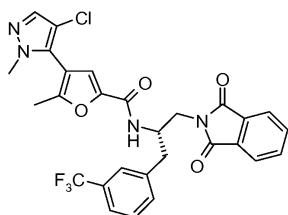
[2666] 실시예 187



[2667]

[2668] N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2669] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[2670]

[2671] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8.5 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스산 (230 mg, 0.90 mmol) [실시예 184의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (348 mg, 0.90 mmol) [N-{{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{{(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐}-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (502 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. DIEA (790 μ L, 4.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (247 mg, 0.43 mmol, 48%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 571 (M+H)⁺.

[2672] b) N-((1S)-2-아미노-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드

[2673] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (247 mg, 0.433 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (95 μ L, 3.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2674] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (206 mg, 0.38 mmol, 88% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

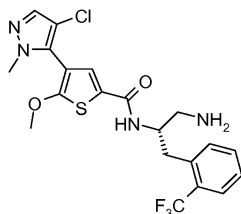
DMSO-*d*₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 4.35 - 4.49 (m, 1 H)

7.36 (s, 1 H) 7.54 (dt, J =19.20, 7.20 Hz, 3 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 8.14 (s, 3 H) 8.65

(d, J =8.84 Hz, 1 H).

[2675]

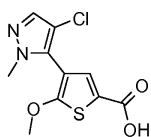
[2676] 실시예 188



[2677]

[2678] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

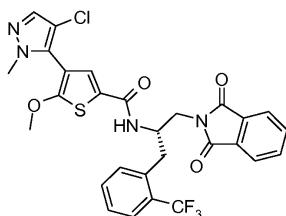
[2679] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산



[2680]

[2681] 실온의 테트라히드로푸란 (THF) (12 mL) 중 메틸 5-(메틸옥시)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (642 mg, 2.54 mmol) [실시예 185의 절차에 따라 제조됨]를 함유한 50 mL 쉐링된 튜브 반응기에 NCS (382 mg, 2.80 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 6 N NaOH (10 mL, 60.0 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 70℃에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 CHCl_3 과 H_2O 사이에 분배하고, 6 N HCl을 사용하여 수성층을 산성으로 만들었다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (759 mg, 2.51 mmol, 98%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: LC-MS (ES) m/z = 273 (M+H)⁺.

[2682] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드



[2683]

[2684] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (3.5 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산 (85 mg, 0.31 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (119 mg, 0.31 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (180 mg, 0.384 mmol)를 첨가하였다. DIEA (270 μL , 1.54 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (94 mg, 0.14 mmol, 45%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

[2685] c) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드

[2686] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드 (94 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (35 μL , 1.12 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)에 의해 정제하였다.

[2687] 상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et_2O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화

합물의 HCl 염 (27 mg, 0.05 mmol, 31% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.93 - 3.14 (m, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.41 - 4.54 (m, 1 H)

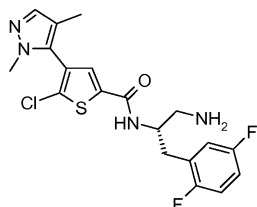
7.43 (t, J =7.45 Hz, 1 H) 7.57 (ddd, J =14.59, 7.58, 7.39 Hz, 2 H) 7.62 - 7.65 (m, 1 H)

7.69 (d, J =7.83 Hz, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 8.12 (s, 3 H) 8.80 (d, J =9.09 Hz, 1 H).

[2688]

[2689]

실시예 189



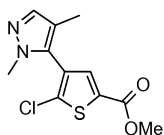
[2690]

[2691]

N-((1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2692]

a) 메틸 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



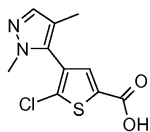
[2693]

[2694]

350 mL 쉐링된 플라스크 반응기에 1,4-디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (409 mg, 1.60 mmol) [실시예 95의 절차에 따라 제조됨], 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (388 mg, 1.75 mmol) [제조예 17의 절차에 따라 제조됨], K₂CO₃ (676 mg, 4.89 mmol) 및 Pd(PtBu₃)₂ (32 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 85°C에서 가열하였다. 반응물을 CHCl₃/H₂O 사이에 분배하고, 수성층의 pH를 6 N HCl을 사용하여 대략 3으로 조절하였다. 분리한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (10-65% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 0.39 mmol)을 수득하였다; LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

[2695]

b) 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



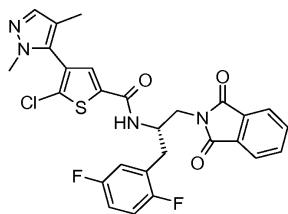
[2696]

[2697]

100 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (2 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (106 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 6 N NaOH (2 mL, 12.00 mmol)를 천천히 첨가한 다음 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 CHCl₃과 H₂O 사이에 분배하고, 수성층의 pH를 6 N HCl을 첨가하여 대략 3으로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 화합물 (96 mg, 0.37 mmol, 95%)을 수득하였다; LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

[2698]

c) 5-클로로-N-((1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[2699]

[2700]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (4 mL) 중 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (96 mg, 0.37 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (125 mg, 0.40 mmol) [2,6-디플루오로-L-페닐알라닌을 2,5-디플루오로-L-페닐알라닌 (3.02 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조에 18의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (225 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. DIEA (330 μ L, 1.89 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (98 mg, 0.13 mmol, 34%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 535 (M+H)⁺.

[2701]

d) N-[(1S)-2-아미노-1-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[2702]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 5-클로로-N-[(1S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (98 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (40 μ L, 1.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2703]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (52 mg, 0.10 mmol, 56% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

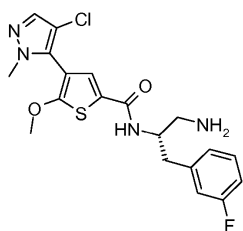
DMSO-d₆) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.87 - 3.09 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 4.42 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 7.10 (ddd, J=12.00, 8.34, 3.41 Hz, 1 H) 7.20 (td, J=9.16, 4.67 Hz, 1 H) 7.27

(ddd, J=8.97, 5.56, 3.16 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.13 (s, 3 H) 9.13 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[2704]

[2705]

실시예 190



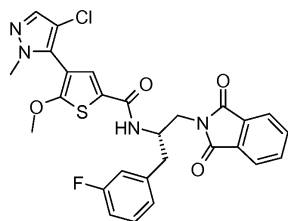
[2706]

[2707]

N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2708]

a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드



[2709]

[2710]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (8 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜 카르복실산 (220 mg, 0.81 mmol) [실시예 188의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (281 mg, 0.84 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-3-플루오로-L-페닐알라닌 (5.03 g, 17.8 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (472 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. DIEA (710 μ L, 4.07 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (281 mg, 0.51 mmol, 63%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

[2711]

b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드

[2712]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4.5 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드 (281 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (120 μ L, 3.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2713]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (145 mg, 0.28 mmol, 55% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.86 - 3.04 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H)

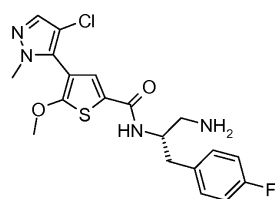
7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.73

- 7.78 (m, 1 H) 7.98 (s, 3 H) 8.54 (s, 1 H).

[2714]

[2715]

실시예 191



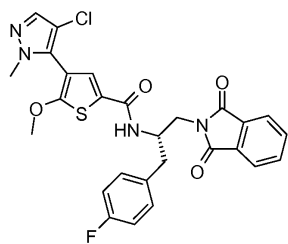
[2716]

[2717]

N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2718]

a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복스아미드



[2719]

[2720]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7.6 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산 (208 mg, 0.76 mmol) [실시예 188의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (257 mg, 0.77 mmol) [N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-4-플루오로-L-페닐알라닌 (4.95 g, 17.5 mmol) 으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (435 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. DIEA (670 μ L, 3.84 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (238 mg, 0.43 mmol, 56%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

[2721]

b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드

[2722]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (4 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드 (238 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (95 μ L, 3.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2723]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과잉의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (113 mg, 0.22 mmol, 50% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.82 - 2.92 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H)

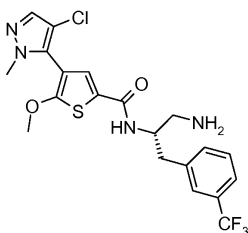
4.26 - 4.37 (m, 1 H) 7.11 (t, J =8.46 Hz, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.69 -

7.84 (m, 1H) 7.95 (s, 3 H) 8.45 - 8.52 (m, 1H).

[2724]

[2725]

실시예 192



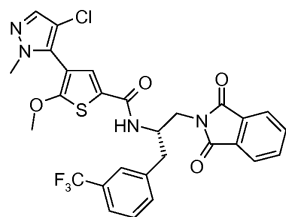
[2726]

[2727]

N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2728]

a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드



[2729]

[2730]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 클로로포름 (7.6 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복실산 (210 mg, 0.77 mmol) [실시예 188의 절차에 따라 제조됨], 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (294 mg, 0.764 mmol) [N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-2-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌을 N-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐-3-(트리플루오로메틸)-L-페닐알라닌 (4.98 g, 15.0 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 PyBrop (442 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. DIEA (670 μ L, 3.84 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (25-70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (238 mg, 0.43 mmol, 56%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

[2731]

b) N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드

[2732]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-(메틸옥시)-2-티오펜카르복사미드 (203 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 히드라진 (80 μ L, 2.55 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피 (90:10:1의 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다.

[2733]

상기 중성 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 과량의 Et₂O 중의 2 M HCl로 처리한 다음 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염 (86 mg, 0.15 mmol, 44% 수율)을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 2.92 - 3.08 (m, 4 H) 3.70 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.30 - 4.42 (m, 1 H)

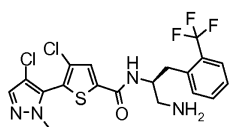
7.50 - 7.60 (m, 3 H) 7.61 - 7.66 (m, 2 H) 7.73 - 7.81 (m, 1H) 8.00 (s, 3 H) 8.52 -

8.68 (m, 1H).

[2734]

[2735]

실시예 193



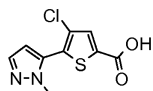
[2736]

[2737]

N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2738]

a) 4-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



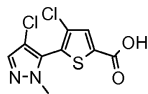
[2739]

[2740]

디옥산/H₂O (4:1, 10 mL) 중 5-브로모-4-클로로-2-티오펜카르복실산 (482 mg, 2 mmol)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (16.3 mg, 0.02 mmol), 탄산칼륨 (828 mg, 6 mmol) 및 5-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (832 mg, 4 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀링된 튜브에서 20시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 (EtOAc/헥산 (0-45%

구배))를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (401.7 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 243 (M+H)⁺.

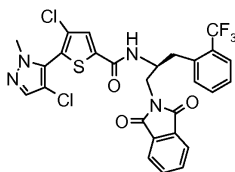
[2741] b) 4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2742]

[2743] THF (5 mL) 중 4-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (121 mg, 0.5 mmol) 및 N-클로로로숙신 이미드 (67 mg, 0.5 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 70℃에서 교반하였다. 4시간 후, 상기 용액을 농축시키고 DCM과 H₂O 사이에 분배하였다. 수성층을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 농축시키고, 톨루 엔과 함께 공비혼합적으로 건조시켜 표제 화합물 (136 mg, 98%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 278 (M+H)⁺.

[2744] c) 4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[2745]

[2746] DCM (5 mL) 중 4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (136.1 mg, 0.49 mmol), 2-{{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (179 mg, 0.51 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨], 디이소프로필에틸 아민 (260 μ L, 1.5 mmol)의 용액에 PyBrop (341 mg, 0.75 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 0-50% 에틸 아세테이트/헥 산 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (242 mg, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 607 (M+H)⁺.

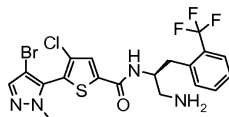
[2747] d) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2748] THF-MeOH (1:1, 4 mL) 중 4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (242 mg, 0.4 mmol)의 용 액에 히드라진 (75 μ L, 2.42 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 과 H₂O 사이에 분배하였다. 유기물을 물로 3회 세척한 다음 6 N HCl 수용액을 사용하여 대략 1의 pH로 산성화 시켰다. 생성된 혼합물을 물로 추출하였다. 수성 분획을 합하고 농축시켜 목적하는 생성물의 디-HCl 염 (77 mg, 40%)을 담황색 고체로서 수득하였다:

[2749] LCMS (ES) m/z 477 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.08-3.11 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.50 (br. s., 1 H) 7.45 (t, J =6.95 Hz, 1H) 7.55 - 7.63 (m, 2H) 7.71 (d, J =7.83 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.02 - 8.10 (m, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 9.12 (d, J =9.09 Hz, 1 H)

[2749]

[2750] 실시예 194



[2751]

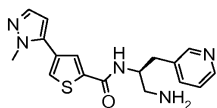
[2752] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-클로로-5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-

2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2753] 표제 화합물은 N-클로로숙신이미드를 N-브로모숙신이미드 (89 mg, 0.5 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 193의 절차에 따라 담황색 고체로 제조하였다:

[2754] LCMS (ES) m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.0-3.13 (m, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 4.50 (br. s., 1 H) 7.46 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.04 (br. s., 4 H).

[2755] 실시예 195

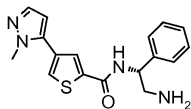


[2756] N-[(1S)-2-아미노-1-(3-피리디닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2758] 표제 화합물은 5-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (62 mg, 0.3 mmol)으로 대체하고, 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-피리디닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온-HCl (84 mg, 0.3 mmol) [제조예 19에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 6의 절차에 따라 담황색 고체로 제조하였다:

[2759] LC-MS (ES) m/z = 342 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.17 (dd, J=13.89, 10.86 Hz, 1 H) 3.33 - 3.36 (m, 2 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.70 (dd, J=14.02, 6.19 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.88 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.02 (t, J=6.32 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.76 (br. s., 1 H) 8.89 (br. s., 1 H).

[2760] 실시예 196

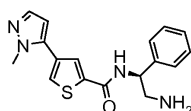


[2761] N-[(1R)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2763] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (83 mg, 0.4 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2R)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (94 mg, 0.4 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

[2764] LC-MS (ES) m/z = 327 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.44 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 3.63 (br. s., 1 H) 4.18 (s, 3 H) 5.47 (dd, J=10.36, 4.55 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=1.26 Hz, 1 H).

[2765] 실시예 197



[2766] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2768] 표제 화합물은 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-2-티오펜카르복실산 (83 mg, 0.4 mmol)으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (94 mg, 0.4 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 20의 절차에 따라

백색 고체로 제조하였다:

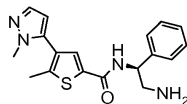
LC-MS (ES) m/z 327 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

ppm 3.44 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 3.60 (br. s., 1 H) 4.06 (br. s., 3 H) 5.47 (dd, J=10.36, 4.29 Hz, 1 H) 6.70 (br. s., 1 H) 7.38 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.79 (br. s., 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.32 (br. s., 1 H).

[2769]

[2770]

실시예 198



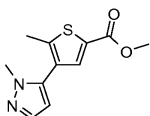
[2771]

[2772]

N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2773]

a) 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



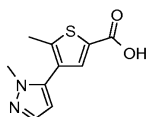
[2774]

[2775]

1,4-디옥산 (35 ml) 및 H₂O (7 ml) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (2 g, 8.51 mmol) [제조예 10에서 제조됨], 탄산칼륨 (5.88 g, 42.5 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.12 g, 10.21 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.22 g, 0.43 mmol)의 용액을 실팀된 튜브에서 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배하고, 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트를 수득하였다. 상기 반응은 여러 배치 (1 g, 3 x 2 g)에서 진행시켰고, 후처리를 위해 합한 다음 정제하여 표제 화합물 (5.5 g, 총 78% 수율)을 황색의 점성 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺.

[2776]

b) 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



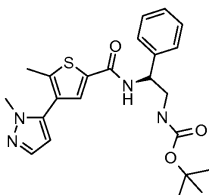
[2777]

[2778]

6 N 수산화나트륨 (0.67 ml, 4 mmol) 및 테트라히드로푸란 (4 ml) 중 메틸 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (94 mg, 0.4 mmol)의 용액을 실팀된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 3의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물 (67 mg, 0.3 mmol, 75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 223 (M+H)⁺.

[2779]

c) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트



[2780]

[2781]

25℃의 DCM 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (67 mg, 0.3 mmol), 1,1-디메틸에틸

[(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (71 mg, 0.3 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨] 및 디이소프로필 에틸아민 (0.16 ml, 0.9 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (210 mg, 0.45 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 0.2 mmol, 65% 수율)을 황색 포말체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 441 (M+H)⁺.

[2782] d) N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

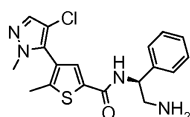
[2783] DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트 (87 mg, 0.2 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (0.5 mL, 2 mmol)을 첨가한 다음 주변 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 물로 3회 추출하였다. 수성 분획을 합한 다음 농축시켜 표제 화합물의 디-HCl 염 (26 mg, 0.06 mmol, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 341

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.49 (br. s., 3 H) 3.43 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 3.55 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 5.41-5.43 (m, 1 H) 6.66 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H).

[2784]

[2785] 실시예 199



[2786]

[2787] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

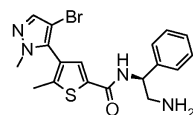
[2788] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (89 mg, 0.4 mmol) [실시예 198에 따라 제조됨]으로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (94 mg, 0.4 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 375 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

ppm 2.38-2.41 (m, 1H), 3.38 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 3.49 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 3.73 (br. s., 3 H) 5.41 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.30 - 7.50 (m, 5 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H).

[2789]

[2790] 실시예 200



[2791]

[2792] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

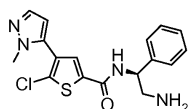
[2793] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (168 mg, 0.5 mmol) [실시예 198에 따라 제조됨]으로 대체하고, N-클로로숙신이미드를 N-브로모숙신이미드 (88.5 mg, 0.5 mmol)로 대체하고, 1,1-디메틸에틸 (3-아미노-4-페닐부틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트 (71 mg, 0.3 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 24의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

ppm 2.39 (d, J=4.04 Hz, 3 H) 3.42 (br. s., 1 H) 3.55 (br. s., 1 H) 3.75-3.78 (m, 3 H) 5.45 (m, 1 H) 7.37 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 (br. s., 2 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 1 H).

[2794]

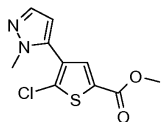
[2795] 실시예 201



[2796]

[2797] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

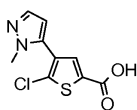
[2798] a) 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[2799]

[2800] 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (2.56 g, 10.00 mmol) [실시예 95에 따라 제조됨], 5-(5,5-디메틸)-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (3.88 g, 20.0 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨], 탄산칼륨 (4.15 g, 30.0 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (0.073 g, 0.1 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 80°C에서 가열하였다. 3시간 후, 또다른 배치의 5-(5,5-디메틸)-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1.94 g, 10.0 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (0.073 g, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 상기 혼합물을 농축시키고 0-35% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하며 실리카 겔에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.74 g, 3.35 mmol, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 257 (M+H)⁺.

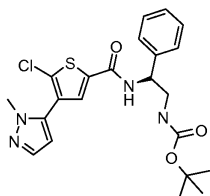
[2801] b) 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[2802]

[2803] 6 N 수산화나트륨 (2 mL, 12 mmol) 및 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (304 mg, 1.18 mmol)의 용액을 쥘링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 3의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물 (276 mg, 1.14 mmol, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺.

[2804] c) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트



[2805]

[2806] 25°C의 DCM 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (60 mg, 0.25 mmol), 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (58 mg, 0.25 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.75 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (190 mg, 0.41 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 0.20 mmol, 79% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 461 (M+H)⁺.

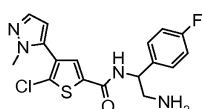
[2807] d) N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[2808] DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트 (90 mg, 0.20 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (0.5 mL, 2 mmol)을 첨가하였다. 15시간 후, 상기 용액을 물로 3회 추출하였다. 수성 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물의 디-HCl 염 (63 mg, 0.14 mmol, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다:

: LC-MS (ES) m/z 361 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.41 (dd, J=13.01, 4.17 Hz, 1 H) 3.63 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 5.45 (dd, J=10.48, 4.17 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 8.14 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H).

[2809]

[2810] 실시예 202



[2811]

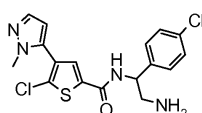
[2812] N-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2813] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (63 mg, 0.25 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 201의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 379 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.40 (dd, J=13.01, 4.42 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.03 - 4.15 (m, 3 H) 5.46 (dd, J=10.36, 4.29 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.15 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 7.60 (dd, J=8.59, 5.05 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H).

[2814]

[2815] 실시예 203



[2816]

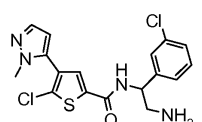
[2817] N-[2-아미노-1-(4-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2818] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (45 mg, 0.17 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 201의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z = 396 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.40 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 3.58 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 5.41 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.43 (dt, J=4.74, 2.31 Hz, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H).

[2819]

[2820] 실시예 204



[2821]

[2822] N-[2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

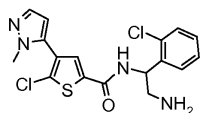
[2823] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(3-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (67 mg, 0.25 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 201의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 396$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ ppm 3.41 (dd, $J=12.76, 4.93$ Hz, 5 H) 3.36 - 3.47 (m, 3 H) 3.63 (s, 2 H) 3.59 (d, $J=10.61$ Hz, 6 H) 3.95 (s, 9 H) 4.02 (d, $J=3.03$ Hz, 15 H) 5.41 (dd, $J=9.09, 3.79$ Hz, 8 H) 6.67 (d, $J=2.27$ Hz, 3 H) 6.78 (br. s., 4 H) 7.33 - 7.49 (m, 23 H) 7.56 (br. s., 7 H) 8.06 (br. s., 8 H) 8.16 (d, $J=16.93$ Hz, 6 H).

[2824]

[2825] 실시예 205



[2826]

[2827] N-[2-아미노-1-(2-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

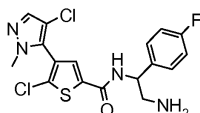
[2828] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(2-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (67 mg, 0.25 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 201의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) $m/z = 396$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ ppm 3.39 (br. s., 1 H) 3.56 (d, $J=10.86$ Hz, 1 H) 4.05 (d, $J=3.03$ Hz, 3 H) 5.87 (dd, $J=10.74, 3.41$ Hz, 1 H) 6.81 (br. s., 1 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.50 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.26 (br. s., 1 H).

[2829]

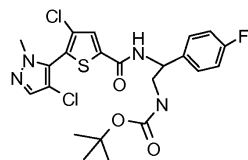
[2830] 실시예 206



[2831]

[2832] N-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2833] a) 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트



[2834]

[2835] DCM (5 mL) 중 4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (67 mg, 0.24 mmol) [실시예 193에 따라 제조됨], 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (61 mg, 0.24 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨], 디이소프로필에틸 아민 (126 μ L, 0.72 mmol)의 용액에 PyBrop (168 mg, 0.36 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (93 mg, 0.18 mmol, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) $m/z = 514$ ($M+H$)⁺.

[2836] b) N-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

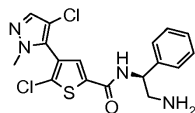
[2837] DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-({[4-클로로-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (90 mg, 0.17 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (0.43 mL, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 15시간 후, 상기 용액을 물로 3회 추출하였다. 수성 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물의 디-HCl 염 (39.6 mg,

0.09 mmol, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 414

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.42 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 3.56 (br. s., 1 H) 3.79 (s, 3 H) 5.43 (dd, J=10.23, 4.67 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H).

실시예 207

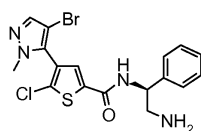


N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (57 mg, 0.24 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 206의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

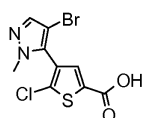
LC-MS (ES) m/z 396 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.42 (br. s., 1 H) 3.57 (d, J=11.12 Hz, 1H) 3.80 (s, 3 H) 5.44 (dd, J=10.36, 4.29 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.95 (br. s., 1 H).

실시예 208



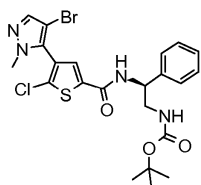
N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드의 제조

a) 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산



THF (10 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.169 mmol) [실시예 193의 절차에 따라 제조됨]의 용액에 N-브로모숙신이미드 (212 mg, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 찰랑하고 70°C에서 가열하였다. 2시간 후, 6 N NaOH 용액 (2.0 ml, 6.0 M, 11.84 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 2시간 동안 교반한 다음 DCM-H₂O 사이에 분배하였다. 수성상의 pH를 대략 3으로 조절하고, DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (105 mg, 28%)을 무색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 322 (M+H)⁺.

b) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트



DCM (5 mL) 중 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산 (80 mg, 0.25 mmol), 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]카르바메이트 (59 mg, 0.25 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨], 디이

소프로필에틸 아민 (128 μ L, 0.75 mmol)의 용액에 PyBrop (168 mg, 0.36 mmol)를 한번에 첨가하였다. 3시간 후, 반응 내용물을 H₂O/DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 0.18 mmol, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 540 (M+H)⁺.

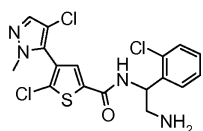
c) N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복스아미드

DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트 (81 mg, 0.15 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (0.38 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 15시간 후, 상기 용액을 물로 3회 추출하였다. 수성 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물의 디-HCl 염 (18.3 mg, 0.04 mmol, 26%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 440

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.40 (d, J =13.89 Hz, 1H) 3.60 (br. s., 1 H) 3.80 (br. s., 3 H) 5.38 - 5.50 (m, 1 H) 7.37 (d, J =7.33 Hz, 1 H) 7.43 (t, J =7.45 Hz, 2 H) 7.52 (d, J =7.58 Hz, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 1 H)

실시예 209



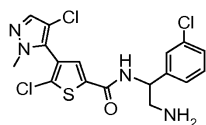
N-[2-아미노-1-(2-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(2-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (67 mg, 0.25 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 206의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 3.45 (d, J =5.56 Hz, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 5.86 (dd, J =9.22, 4.42 Hz, 1H) 7.41 (d, J =2.02 Hz, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.58 (br. s., 2 H) 7.83 (s, 1 H)

실시예 210



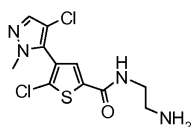
N-[2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(3-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (67 mg, 0.25 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 206의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 3.44 (d, J =3.54 Hz, 1 H) 3.55 (d, J =10.61 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 5.42 (dd, J =10.36, 4.29 Hz, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 7.55 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.95 (d, J =14.40 Hz, 1 H)

[2866] 실시예 211



[2867]

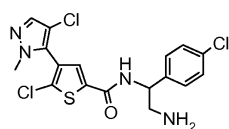
[2868] N-(2-아미노에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2869] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (58 mg, 0.36 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 206의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 320 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.17 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 3.78 (s, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H)

[2870]

[2871] 실시예 212



[2872]

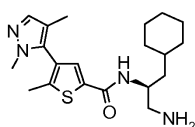
[2873] N-[2-아미노-1-(4-클로로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2874] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [2-아미노-2-(4-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (65 mg, 0.24 mmol) [제조예 16의 절차에 따라 제조됨]로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 206의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 431 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.43 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=10.11 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 5.43 (dd, J=10.36, 4.55 Hz, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H)

[2875]

[2876] 실시예 213



[2877]

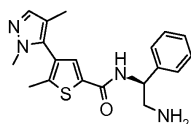
[2878] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2879] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (73 mg, 0.25 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 99의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 375 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.91- 0.99 (m, 1H), 1.01-1.10 (m., 1 H) 1.39-1.47 (m., 3 H) 1.37-1.48 (m, 2 H) 1.65 - 1.77 (m, 5 H) 1.89 (br. s., 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 2 H) 3.91 - 3.98 (m, 3 H) 4.42 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H)

[2880]

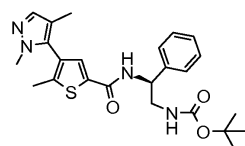
[2881] 실시예 214



[2882]

[2883] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[2884] a) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트



[2885]

[2886] 25℃의 DCM 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (110 mg, 0.4 mmol) [실험 99에서 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-4-메틸헨틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (99 mg, 0.4 mmol) [제조예 1의 절차에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.2 ml, 1.2 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (280 mg, 0.6 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (113 mg, 0.22 mmol, 56% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 506 (M+H)⁺.

[2887] b) N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

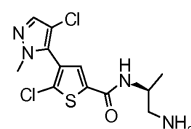
[2888] DCM (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티에닐]카르보닐}아미노)-2-페닐에틸]카르바메이트 (99 mg, 0.22 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (0.5 mL, 2 mmol)을 첨가하였다. 15시간 후, 상기 용액을 물로 3회 추출하였다. 수성 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물의 디-HCl 염 (40 mg, 0.11 mmol, 52%)을 희백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400

MHz, MeOD) δ ppm 1.99 - 2.14 (m, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 3.39 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 3.60 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 3.92 (br. s., 3 H) 5.44 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.14 (br. s., 1H).

[2889]

[2890] 실시예 215



[2891]

[2892] N-[(1S)-2-아미노-1-메틸에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

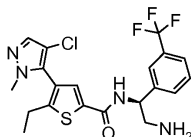
[2893] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (74 mg, 0.36 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 106의 절차에 따라 희백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 333 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

δ ppm 1.37 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 3.11 - 3.14 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.38 - 4.40 (m, 1 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.83 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

[2894]

[2895] 실시예 216



[2896]

[2897] N-((1S)-2-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

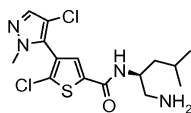
[2898] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (348 mg, 1.0 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 100의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 471

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.24 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.54 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 2.74 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 3.26 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 3.66 - 3.79 (m, 3 H) 4.54 (br. s., 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.57 - 7.76 (m, 4 H).

[2899]

[2900] 실시예 217



[2901]

[2902] N-[(1S)-1-(4-아미노메틸)-3-메틸부틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

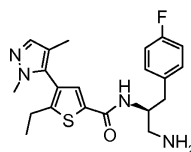
[2903] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-4-메틸펜틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (99 mg, 0.4 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 106의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 376 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 0.99 (t, J=6.44 Hz, 6 H) 1.42 (s, 1 H) 1.63 - 1.80 (m, 2 H) 3.04 (br. s., 1 H) 3.14 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.84 (d, J=6.06 Hz, 1 H).

[2904]

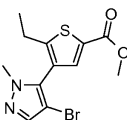
[2905] 실시예 218



[2906]

[2907] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복사미드의 제조

[2908] a) 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트

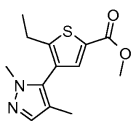


[2909]

[2910] 테트라히드로푸란 (THF) (10 ml) 중 메틸 5-에틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (600 mg, 2.40 mmol) [실시예 98에 따라 제조됨]의 용액에 N-브로모숙신이미드 (512 mg, 2.88 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고 0-5% 구배 (에틸 아세테이트/헥산)로 실리카 겔을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다: LC-MS

(ES) m/z 330 $(M+H)^+$.

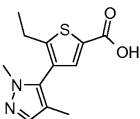
[2911] b) 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트



[2912]

[2913] N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 중 메틸 4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (635 mg, 1.93 mmol), 탄산칼륨 (1.33 g, 9.64 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (141 mg, 0.19 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.54 ml, 3.86 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (488 mg, 96%)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 265 $(M+H)^+$.

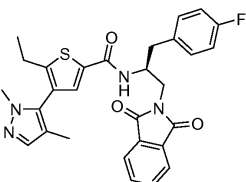
[2914] c) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산



[2915]

[2916] 6 N 수산화나트륨 (3.08 ml, 18.5 mmol) 및 테트라히드로푸란 (10 ml) 중 메틸 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실레이트 (488 mg, 1.85 mmol)의 용액을 실퍼링된 튜브에서 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (448 mg, 1.79 mmol, 96% 수율)을 황색 포말체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 251 $(M+H)^+$.

[2917] d) 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드



[2918]

[2919] 25°C의 DCM 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복실산 (250 mg, 1.0 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[4-(플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (313 mg, 1.05 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 디이소프로필에틸아민 (0.52 ml, 3 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (746 mg, 1.6 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음 H_2O -DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 30-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (490 mg, 0.92 mmol, 92% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 531 $(M+H)^+$.

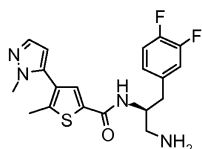
[2920] e) N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드

[2921] 25°C의 메탄올 (8 ml) 중 4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-에틸-2-티오펜카르복스아미드 (400 mg, 0.75 mmol)의 용액에 히드라진 (0.12 ml, 3.77 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시킨 다음 실리카 상에 건조-로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 파잉의 디

옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 황색 고체로서 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 401 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.75 (m, 2 H) 3.02 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.92 (d, J=2.27 Hz, 3 H) 4.53 (br. s., 1 H) 7.02 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 7.34 (m, 2H), 7.80 (s, 1 H) 8.13 - 8.25 (m, 1 H).

실시예 219

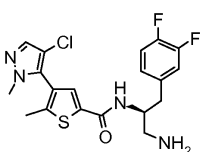


N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (332 mg, 1.05 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 103의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 391 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 2.91 - 3.02 (m, 2 H) 3.16 (d, J=10.11 Hz, 1 H) 3.24 (dd, J=13.14, 3.54 Hz, 1H) 3.82 (s, 3 H) 4.50 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.15-7.25 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2 H) .

실시예 220

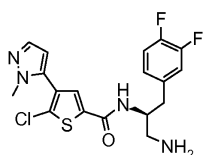


N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (332 mg, 1.05 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 102의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.40 (s, 3 H) 2.95 - 3.03 (m, 2 H) 3.23 - 3.26 (m, 2 H) 3.76 (br. s, 3H) 4.96 - 4.52 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.22 -7.28 (m, 1H) 7.55 - 7.77 (m, 2H).

실시예 221



N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (332 mg, 1.05 mmol) [제조예 6의 절차에 따라

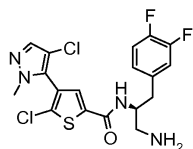
제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 104의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 411 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.02 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.24 (d, J=6.82 Hz, 2 H)
4.01 (d, J=7.58 Hz, 3 H) 4.52 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 7.08 -
7.21 (m, 1 H) 7.26 - 7.28 (m, 1 H) 7.94 - 8.08 (m, 2 H).

[2937]

실시예 222



[2939]

N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-((4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-tyoxycarbonyl)benzamide의 제조

[2940]

표제 화합물은 2-[(2S)-2-amino-3-cyclohexylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorophenyl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-디온 (332 mg, 1.05 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 106의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

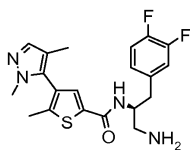
[2941]

LC-MS (ES) m/z 446 (M+H)⁺, ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.95 - 3.05 (m, 2 H) 3.22 - 3.23 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.52 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.27 - 7.26 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) .

[2942]

실시예 223



[2944]

N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl)-4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-tyoxycarbonylbenzamide의 제조

[2945]

표제 화합물은 2-((2S)-2-amino-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-isoindol-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorophenyl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-디온 (332 mg, 1.05 mmol) [제조예 6에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 99의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

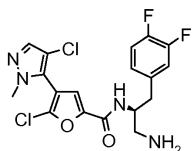
[2946]

LC-MS (ES) m/z 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 2.09 (s, 15 H) 2.42 (s, 3 H) 3.04 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 3.27 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.88 - 4.01 (m, 3H) 4.54 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.92 (br. s., 1H) 8.15 - 8.26 (m, 1 H).

[2947]

실시예 224

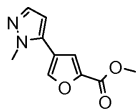


[2949]

N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-((4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-pyridyl)benzamide의 제조

[2950]

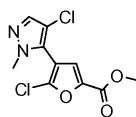
[2951] a) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[2952]

[2953] 1,4-디옥산 (9.55 ml) 및 물 (1.9 ml) 중 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (470 mg, 2.29 mmol), 탄산칼륨 (1584 mg, 11.46 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (525 mg, 2.52 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 비스-(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (58.6 mg, 0.12 mmol)의 용액을 80℃에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 용액을 H₂O-DCM 사이에 분배한 다음 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (124 mg, 0.60 mmol, 26% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 206 (M+H)⁺.

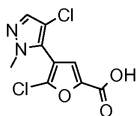
[2954] b) 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[2955]

[2956] DMF (10 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (412 mg, 2.0 mmol) 및 *N*-클로로숙신이미드 (267 mg, 2.0 mmol)의 용액을 75℃에서 30분 동안 가열하였다. 또다른 배치의 *N*-클로로숙신이미드 (267 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 상기 혼합물을 농축시킨 다음, 실리카 겔을 사용하고 0-55% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (225 mg, 0.82 mmol, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 276 (M+H)⁺.

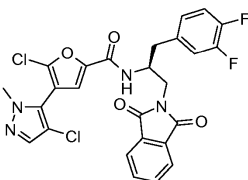
[2957] c) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산



[2958]

[2959] 6 N 수산화나트륨 (1.36 ml, 8.2 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (224 mg, 0.82 mmol)의 용액을 쉐링된 튜브에서 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시킨 다음 H₂O-DCM 사이에 분배하였다. 수성상을 대략 4의 pH로 조절한 다음 DCM으로 여러 번 세척하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (201 mg, 0.77 mmol, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: LCMS (ES) *m/e* 262 (M+H)⁺.

[2960] d) 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-푸란카르복스아미드



[2961]

[2962] DCM (10 ml) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (200 mg, 0.77 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨], 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (254 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.40 ml, 2.30 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (536 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 주변 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축시킨 다음 0-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼을 사용하여 정제하여 표

제 화합물 (304 mg, 0.54 mmol, 71% 수율)을 회백색 포말체 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/e 560 (M+H)⁺.

[2963] e) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드

[2964] 25°C의 메탄올 (5 ml) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-2-푸란카르복스아미드 (304 mg, 0.54 mmol)의 용액에 히드라진 (0.08 ml, 2.7 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 황색 고체로서 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

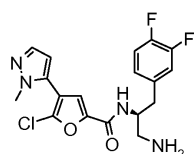
LC-MS (ES) m/z 430(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 2.91 - 3.05 (m, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.57 (d, J=9.60

Hz, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.18-7.28 (m., 2 H) 7.36-7.39 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H).

[2965]

[2966] 실시예 225



[2967]

[2968] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2969] 표제 화합물은 2-{(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (147 mg, 0.46 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 127의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 395

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.90 - 3.06 (m, 2 H) 3.18-3.24 (m, 2 H)

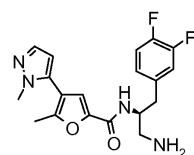
3.98 (d, J=17.68 Hz, 3 H) 4.52 - 4.64 (m, 1 H) 6.67 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.19 (dd,

J=10.11, 8.59 Hz, 2 H) 7.26 (td, J=9.73, 2.27 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=19.96 Hz, 1 H)

7.93 (br. s., 1 H).

[2970]

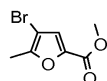
[2971] 실시예 226



[2972]

[2973] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[2974] a) 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트

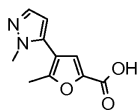


[2975]

[2976] 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (3.7 g, 13.03 mmol) [실시예 127에 따라 제조됨] 및 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.46 g, 0.65 mmol)을 THF (50 ml)에서 합하여 황색 현탁액을 수득하였다. 염화메틸아연의 THF 용액 (11.40 ml, 22.81 mmol)을 실온에서 적가하였다. 주변 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 농축시킨 다음, 실리카 겔을 사용하고 0-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 정제하여 표

제 화합물 (1.45 g, 6.61 mmol, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 220 ($M+H$)⁺.

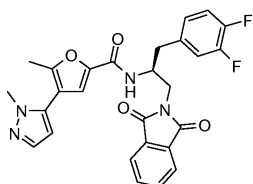
[2977] b) 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산



[2978]

[2979] 1,4-디옥산 (8 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (500 mg, 2.28 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (950 mg, 4.57 mmol) [제조예 7에 따라 제조됨] 및 탄산칼륨 (315 mg, 2.28 mmol)의 용액에 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (117 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열하고 15시간 후 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기층을 농축시킨 다음 테트라히드로푸란 (THF) (8.0 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 6 N 수산화나트륨 수용액 (3.80 mL, 22.83 mmol)으로 처리하고 75℃로 가열하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 DCM과 물 사이에 분배하였다. 수성층을 2 N HCl 수용액을 사용하여 대략 3의 pH로 산성화시키고, DCM으로 여러 번 추출하였다. 유기 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물 (401 mg, 1.95 mmol, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 207 ($M+H$)⁺.

[2980] c) N-{(1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[2981]

[2982] DCM (10 mL) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (200 mg, 0.97 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (322 mg, 1.02 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.51 mL, 2.91 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (678 mg, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 주변 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축시킨 다음, 실리카 겔을 사용하고 0-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (181 mg, 0.36 mmol, 37% 수율)을 회백색 포말체 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/e 505 ($M+H$)⁺.

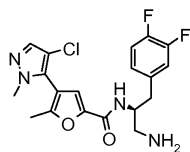
[2983] d) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드

[2984] 25℃의 메탄올 (5 mL) 중 N-{(1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (176 mg, 0.35 mmol)의 용액에 히드라진 (0.22 mL, 0.7 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH_4OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 mL) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 mL)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 회백색 고체로서 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 430($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.91 - 3.05 (m, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.57 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.18-7.28 (m., 2 H) 7.36-7.39 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H)

[2985]

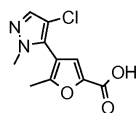
[2986] 실시예 227



[2987]

[2988] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

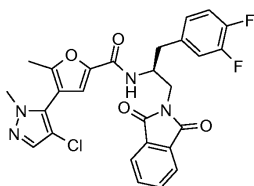
[2989] a) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산



[2990]

[2991] THF (10 ml) 중 5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산 (150 mg, 0.73 mmol) [실시예 126에서 제조됨]의 용액에 N-클로로숙신이미드 (97 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 쉐링된 튜브에서 20시간 동안 70℃에서 교반한 후, 상기 혼합물을 H₂O-DCM 사이에 분배한 다음 수성상의 pH를 대략 4로 조절하였다. 수성상을 DCM으로 여러 번 세척하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (152 mg, 0.63 mmol, 87% 수율)을 회백색 포말체 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 241 (M+H)⁺.

[2992] b) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드



[2993]

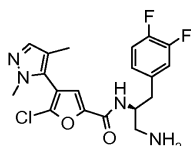
[2994] DCM (10 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실산 (150 mg, 0.62 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (207 mg, 0.65 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨] 및 N,N-디이소프로필에틸 아민 (0.33 ml, 1.87 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노-포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (436 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 주변 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축시킨 다음, 실리카 겔을 사용하고 0-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 0.35 mmol, 57% 수율)을 회백색 포말체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 539 (M+H)⁺.

[2995] c) N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드

[2996] 25℃의 메탄올 (5 ml) 중 4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드 (210 mg, 0.39 mmol)의 용액에 히드라진 (0.02 ml, 0.78 mmol)을 적가하였다. 12시간 후, 상기 용액을 농축시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피 (DCM (1% NH₄OH) 중 5% MeOH)에 의해 정제하였다. MeOH (2 ml) 중 상기 잔류물에 과잉의 디옥산 중의 4 M HCl (1 ml)을 첨가하여 유리 염기를 HCl 염으로 전환시켜 회백색 고체로서 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다:

[2997] LC-MS (ES) m/z 409(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.98 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 3.01 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 3.23 (dd, J=13.01, 8.97 Hz, 2 H) 3.73 - 3.83 (m, 3 H) 4.56 (d, J=9.35 Hz, 1H) 7.17 (s, 1 H) 7.18 - 7.32 (m, 3 H) 7.57 (s, 1 H).

[2998] 실시예 228



[2999]

[3000] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

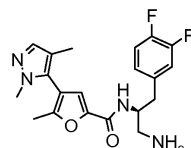
[3001] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (253 mg, 0.8 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 118의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

LC-MS (ES) m/z 409

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 3H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H)
3.16 - 3.26 m., 2 H) 3.91 (br. s., 3 H) 4.57 - 4.59 (m., 1 H) 7.09 - 7.31 (m, 3 H)
7.51 (br. s., 1 H) 8.07 (br. s., 1 H)

[3002]

[3003] 실시예 229



[3004]

[3005] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3006] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (302 mg, 0.95 mmol) [제조예 6의 절차에 따라 제조됨]으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 119의 절차에 따라 황색 고체로 제조하였다:

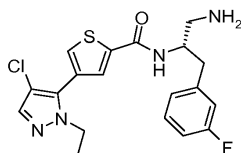
LC-MS (ES) m/z 389

(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.04 - 2.15 (m, 3 H) 2.35 - 2.47 (m, 3 H)
2.99 - 3.02 (m., 2 H) 3.18 - 3.24 (m, 2 H) 3.86 - 3.96 (m, 3 H) 4.56 - 4.62 (m, 1H)
7.16 - 7.26 (m, 4 H) 8.07 (s, 1 H).

[3007]

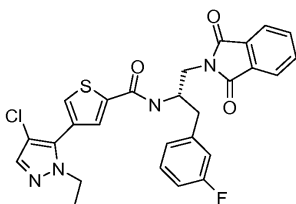
[3008] 실시예 230

[3009] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3010]

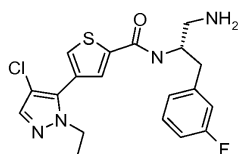
[3011] a) 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3012]

[3013] 25°C의 DCM (5 mL) 중 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (220 mg, 0.857 mmol) [실시예 92로부터]의 용액에 PyBrOP (440 mg, 0.857 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (1.5 mL, 8.59 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 디아민 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (256 mg, 0.857 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.39 g, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

[3014] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3015]

[3016] MeOH (4 mL) 중 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (380 mg, 0.708 mmol)에 실온에서 NH₂NH₂ (0.11 mL, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 수득하였고, 이를 DCM (15 mL) 중에 용해시킨 다음 H₂O (10 mL x 3)로 세척하였다.

[3017] 상기 DCM 용액에 수성 HCl (12 N, 2.95 mL, 35.4 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (160 mg, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

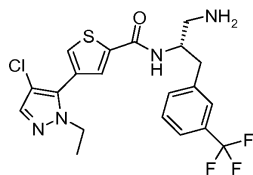
LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400

MHz) δ ppm 9.18-8.8(m, 1H), 8.28-8.08 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 1), 7.08-7.24 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 1H), 4.4-4.34 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.15-2.80 (m, 4H) 및 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3018]

[3019] 실시예 231

[3020] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3021]

[3022] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (339 mg, 0.97 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 230의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

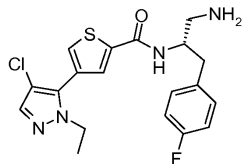
LC-MS (ES)

m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.92 (br s, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.46-3.21 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H) 및 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3023]

[3024] 실시예 232

[3025] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3026]

[3027] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (584 mg, 1.95 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 230의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

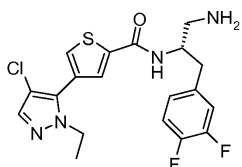
LC-MS (ES) m/z =

407 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) 및 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3028]

[3029] 실시예 233

[3030] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3031]

[3032] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (200 mg, 0.63 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 230의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

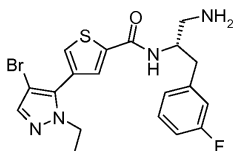
LC-MS (ES) m/z =

425(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08-2.87 (m, 4H) 및 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3033]

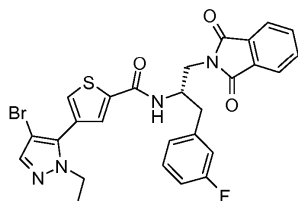
[3034] 실시예 234

[3035] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3036]

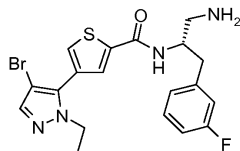
[3037] a) 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3038]

[3039] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (149 mg, 0.50 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 93의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다: LC-MS (ES) $m/z = 582 (M+H)^+$.

[3040] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3041]

[3042] 표제 화합물은 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드를 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (240 mg, 0.41 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 230(b)의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

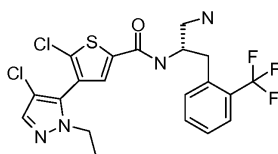
LC-MS (ES) $m/z = 452 (M+H)^+$,

1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ ppm 9.24-8.85 (m, 1H), 8.26-8.13 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 4H) 및 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[3043]

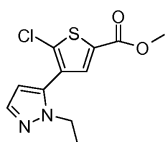
[3044] 실시예 235

[3045] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3046]

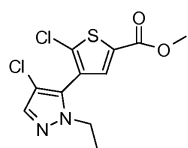
[3047] a) 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3048]

[3049] THF (2 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.17 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (2 M, 1.76 mL, 3.52 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (86, 0.117 mmol) 및 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (313 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실행된 튜브에서 N_2 하에 $80^\circ C$ 로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카 (EtOAc/Hex, 20-50%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.272 g, 82%)을 담황색 시럽으로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 271 (M+H)^+$.

[3050] b) 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트

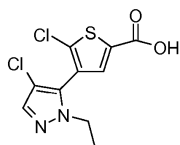


[3051]

[3052] THF (4 mL) 중 메틸 5-클로로-4-[(1Z)-1-(1-에틸-2-메틸리덴히드라지노)-1-프로펜-1-일]-2-티오펜카르복실레이트

트 (260 mg, 0.96 mmol) 및 1-클로로-2,5-피롤리딘디온 (154 mg, 1.15 mmol)을 70℃에서 N₂ 하에 2시간 동안 가열한 다음 농축시키고, 실리카 (EtOAc/Hex, 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.281 g, 83%)을 시럽으로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 305 (M+H)⁺.

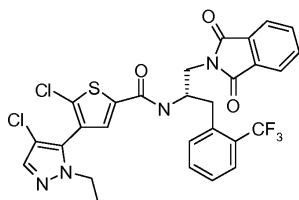
[3053] c) 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[3054]

[3055] THF/H₂O (4 mL/1 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (260 mg, 0.85 mmol)의 용액에 KOH (478 mg, 8.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

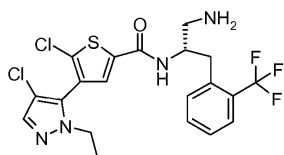
[3056] d) 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복사미드



[3057]

[3058] 25℃의 DCM (5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (대략 0.85 mmol)의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (477 mg, 1.02 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.744 mL, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 디아민 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (356 mg, 1.02 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.416 g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 621 (M+H)⁺.

[3059] e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3060]

[3061] 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복사미드 (410 mg, 0.66 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (1.04 mL, 33 mmol)로 처리하였다. 반응물을 5시간 동안 실온에서 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시키고, 수산화암모늄으로 중성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였고, 이를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M, 1.6 mL)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 디-HCl 염으로서 표제 화합물 (160 mg, 42%)을 수득하였다:

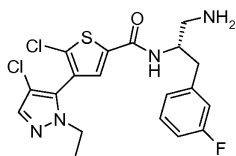
LC-MS:

$m/z = 491$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ ppm 9.34 (J = 8.8 Hz, 1H), 8.38-8.03 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.17-2.90 (m, 4H) 및 1.29 (m, 3H).

[3062]

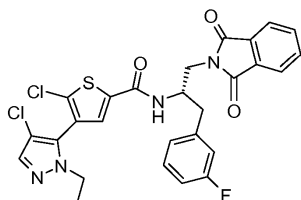
[3063] 실시예 236

[3064] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3065]

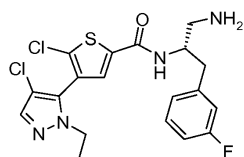
[3066] a) 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3067]

[3068] 25°C의 DCM (5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (180 mg, 0.618 mmol) [실시예 235(c)로부터]의 용액에 PyBrOP를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.54 mL, 3.09 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 상기 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (203 mg, 0.68 mmol)을 한번에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (285 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) $m/z = 571$ ($M+H$)⁺.

[3069] b) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3070]

[3071] MeOH (5 mL) 중 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (280 mg, 0.49 mmol)에 실온에서 NH₂NH₂ (0.15 mL, 4.78 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (15 mL) 중에 용해시킨 다음 H₂O (10 mL x 3)로 세척하였다. 상기 DCM 용액에 HCl (12 N, 1.0 mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (179 mg, 67.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

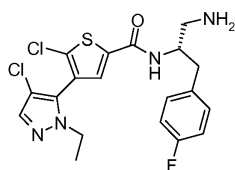
LC-MS (ES) $m/z = 441$

($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.72-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.37-3.15 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H) 및 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3072]

[3073] 실시예 237

[3074] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3075]

[3076] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (231 mg, 0.77 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 236의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다 (190 mg, 70%):

LC-MS (ES)

m/z 441(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz, MeOD 용매 피크의 화학적 이동을

보정하지 않음) δ ppm 6.09 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 5.53-5.48

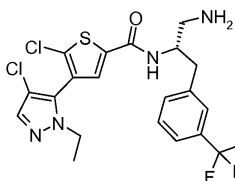
(m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.49-1.38

(m, 2H) 및 -0.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3077]

[3078] 실시예 238

[3079] N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3080]

[3081] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (156 mg, 0.45 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 236의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다 (228 mg, 58.2%):

LC-MS

(ES) m/z 491(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.66-7.49 (m, 6H),

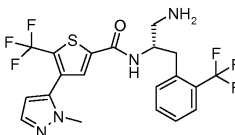
4.60-4.47 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.36-3.18 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H) 및

1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3082]

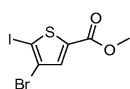
[3083] 실시예 239

[3084] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3085]

[3086] a) 메틸 4-브로모-5-요오도-2-티오펜카르복실레이트

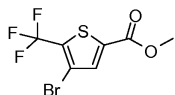


[3087]

[3088] THF (10 mL) 중 메틸 4,5-디브로모-2-티오펜카르복실레이트 (1.4 g, 4.67 mmol)의 용액에 -78℃에서 nBuLi (2.05 mL, 5.13 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반한 후, THF (3 mL) 중 I₂ (1.185 g, 4.67

mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후, -78°C 에서 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 을 사용하여 퀀칭시킨 다음 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 (EtOAc/Hex, 0-10%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (1.3 g, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 348 (M+H)⁺.

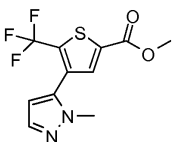
[3089] b) 메틸 4-브로모-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실레이트



[3090]

[3091] DMF/HMPA (5 mL/5 mL) 중 메틸 4-브로모-5-요오도-2-티오펜카르복실레이트 (500 mg, 1.44 mmol), 구리(I) 요오다이드 (137 mg, 0.72 mmol) 및 불화칼륨 (251 mg, 4.32 mmol)의 용액에 메틸 디플루오로(플루오로술포닐)아세테이트 (1.1 g, 5.76 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 쉐링된 튜브에서 N_2 하에 70°C 에서 가열하였다. 1시간 후, NH_4Cl (포화됨) (2 mL)을 사용하여 반응물을 퀀칭시키고, 에테르 (5 mL x 5)로 추출하고, 증류수 (5 mL x 5)로 세척하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카 (EtOAc/Hex, 20-50%) 상에서 정제하여 분리할 수 없는 불순물을 60% 함유한 표제 화합물 (0.82 g)을 수득하였다: LC-MS m/z (ES) 290 (M+H)⁺.

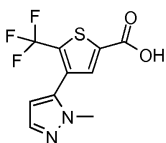
[3092] c) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실레이트



[3093]

[3094] 디옥산/ H_2O (5 mL/1 mL) 중 메틸 4-브로모-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실레이트 (0.8 g, 40% 순도, 1.11 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.299 g, 1.434 mmol), 테트라키스 (0.128 g, 0.11 mmol) 및 K_2CO_3 (0.459 g, 3.32 mmol)의 혼합물을 쉐링된 튜브에서 70°C 로 가열하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 40-60%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.25 g, 70%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 291 (M+H)⁺.

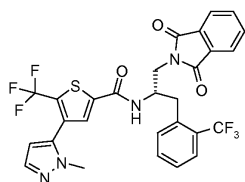
[3095] d) 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실산



[3096]

[3097] THF/ H_2O (3 mL/0.3 mL) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 0.77 mmol)의 용액에 KOH (217 mg, 3.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50°C 로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H_2O 로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산 (235 mg, 80% 순수함)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) 277 (M+H)⁺.

[3098] e) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복스아미드



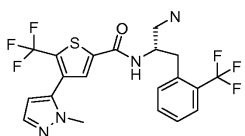
[3099]

[3100]

DCM (5 mL) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복실산 (235 mg, 80% 순도, 0.68 mmol), 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (381 mg, 0.19 mmol), DIPEA (0.59 mL, 3.4 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (261 mg, 0.75 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (386 mg, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) 607 (M+H)⁺.

[3101]

f) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복사미드



[3102]

[3103]

N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)-2-티오펜카르복사미드 (150 mg, 0.25 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.76 mL, 24.2 mmol)로 처리하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (0.32 mL, 30 중량%, 2.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M, 0.62 mL, 2.48 mmol)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (90 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES)

m/z 477 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.87 (s, 3H) 및 3.37-3.14 (m, 4H).

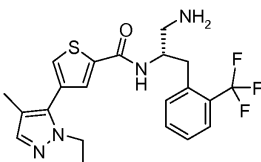
[3104]

[3105]

실시예 240

[3106]

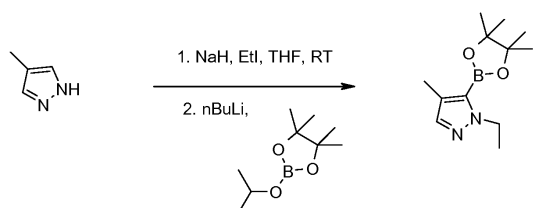
N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3107]

[3108]

a) 1-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

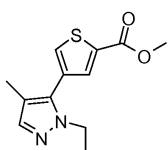


[3109]

[3110] 실온의 THF (200 mL) 중 NaH (4.3 g, 60%, 108 mmol)의 현탁액에 4-메틸-1H-피라졸 (6.8 g, 83 mmol)을 적가하였다. 30분 후, EtI (8.03 mL, 99 mmol)를 적가하였다. 반응이 완료된 후 (2시간), 반응 용액을 포화된 수성 NH₄Cl로 희석하고 에테르로 추출하였다. 에테르 분획을 물 (3 x 100 mL)로 세척한 다음 MgSO₄ 상에서 건조시켰다.

[3111] 0℃에서, 상기 4-메틸 피라졸의 에테르 용액에 n-BuLi (36.4 mL, 헥산 중의 2.5 M, 91 mmol)를 적가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 -78℃로 냉각시켰다 (문헌 [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]). 반응 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (18.49 g, 99 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 15분 후, 반응물을 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 1-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (16 g, 80% 순도)을 시럽으로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: [RB(OH)₂]에 대해 LC-MS (ES) m/z 155 (M+H)⁺.

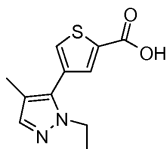
[3112] b) 메틸 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3113]

[3114] 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.36 mmol), 1-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (449 mg, 1.9 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (157 mg, 0.136 mmol) 및 K₂CO₃ (536 mg, 4.07 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 가열한 다음 농축시키고, 실리카 (EtOAc/Hex, 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.27 g, 79%)을 시럽으로서 수득하였다: LC-MS m/z = 251 (M+H)⁺.

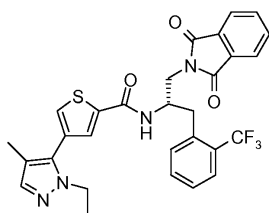
[3115] c) 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[3116]

[3117] THF/H₂O (2 mL/0.4 mL) 중 메틸 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (270 mg, 1.08 mmol)의 용액에 KOH (303 mg, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산 (240 mg)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS m/z = 237 (M+H)⁺.

[3118] d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

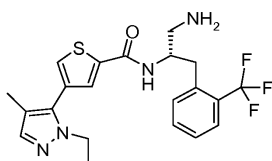


[3119]

[3120] 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (240 mg, 1.02 mmol) 및 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (Pybrop) (568 mg, 1.22 mmol)의 혼합물에 DIPEA (1.77 mL, 10.16 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 2-((2S,4Z)-2-아미노-4-[(1E)-1-(트리플루오로메틸)-1-프로펜-1-일]-4,6-헵타디엔-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (425 mg, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마

토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (365 mg, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 567 (M+H)⁺.

- [3121] e) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3122]

- [3123] N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (365 mg, 0.64 mmol)를 MeOH (8 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.1 mL, 3.22 mmol)로 처리하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (4.18 mL, 30 중량%, 32.2 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M, 3.22 mL, 12.88 mmol)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (190 mg, 56.7%)을 백색 고체로서 수득하였다:

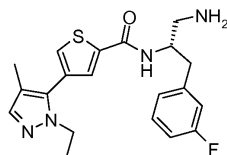
LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺,

NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (m, 1H), 8.17-8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) 및 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3124]

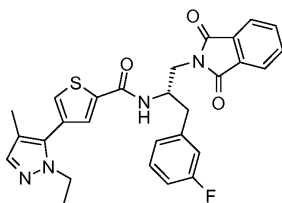
- [3125] 실시예 241

- [3126] (N-((1S)-2-아미노-1-([3-플루오로페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3127]

- [3128] a) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([3-플루오로페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

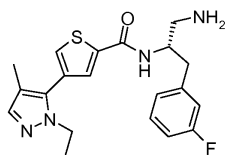


[3129]

- [3130] 25°C의 DCM (5 mL) 중 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (125 mg, 0.53 mmol) [실시예 240(c)로부터]의 용액에 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (350 mg, 0.75 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.7 mL, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 상기 용액에 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (180 mg, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (258 mg, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 517 (M+H)⁺.

- [3131] b) N-((1S)-2-아미노-1-([3-플루오로페닐]메틸)에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

트



[3132]

[3133]

MeOH (5 mL) 중 N-((1S)-2-((1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (252 mg, 0.49 mmol)에 실온에서 NH_2NH_2 (0.1 mL, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시킨 다음 H_2O (10 mL x 3)로 세척하였다.

[3134]

상기 DCM 용액에 HCl (36%, 2 mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (170 mg, 72%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS(ES) m/z 387 (M+H)⁺, NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.87

(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 및 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

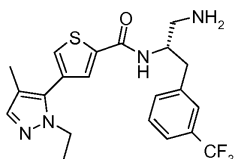
[3135]

[3136]

실시예 242

[3137]

N-((1S)-2-아미노-1-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3138]

[3139]

표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (220 mg, 0.63 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 241의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다 (180 mg, 67%):

LC-MS

(ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 1.99 (s, 3H) 및 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

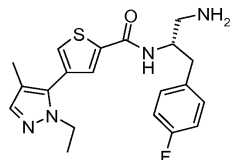
[3140]

[3141]

실시예 243

[3142]

N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3143]

[3144]

표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (160 mg, 0.536 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 241의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다:

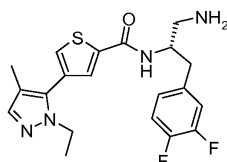
LC-MS (ES) m/z 387

(M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) 및 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3145]

[3146] 실시예 244

[3147] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3148]

[3149] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (240 mg, 0.76 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 241의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다 (210 mg, 72%):

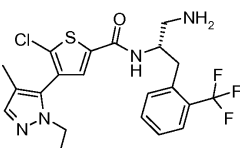
LC-MS (ES)

m/z 405 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.99 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.13 (br s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.96-2.33 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) 및 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3150]

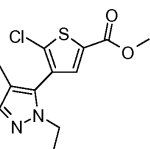
[3151] 실시예 245

[3152] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3153]

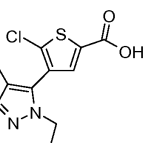
[3154] a) 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3155]

[3156] THF (5 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (230 mg, 0.9 mmol), 1-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (425 mg, 1.8 mmol), PdCl₂(dppf) (65.9 mg, 0.09 mmol) 및 탄산나트륨 (2 N 수용액, 1.35 mL, 2.7 mmol)의 혼합물을 실효된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 40-60%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (241 mg, 92%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 285 (M+H)⁺.

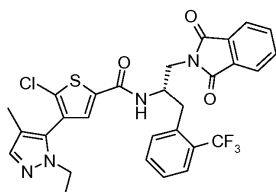
[3157] b) 5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[3158]

[3159] THF/H₂O (2 mL/2 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (260 mg, 0.90 mmol)의 용액에 KOH (201 mg, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

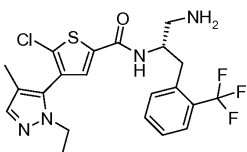
[3160] c)
5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3161]

[3162] 25℃의 DCM (5 mL) 중 상기 산에 브로모-트리스-피콜리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (542 mg, 1.16 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.16 mL, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (312 mg, 0.90 mmol)을 한번에 첨가하였다. 2시간 후, 반응 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (278 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 601 (M+H)⁺.

[3163] d) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3164]

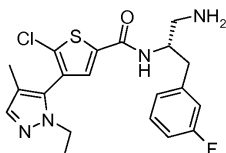
[3165] 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (255 mg, 0.42 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.13 mL, 4.2 mmol)로 처리하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시키고, 수산화암모늄을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M, 2.1 mL)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 상기 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (120 mg, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.91 (br s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.21(m, 2H), 3.37-3.14 (m, 4H), 2.07 (s, 3H) 및 1.40 (m, 3H).

[3166]

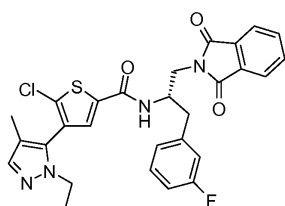
[3167] 실시예 246

[3168] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3169]

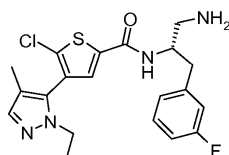
- [3170] a) 5-클로로-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3171]

- [3172] 25°C의 DCM (5 mL) 중 5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (130 mg, 0.48 mmol) [실시예 245(b)로부터]의 용액에 PyBrOP (250 mg, 0.54 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.7 mL, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 상기 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (150 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (210 mg, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS m/z (ES) 551 (M+H)⁺.

- [3173] b) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3174]

- [3175] MeOH (3 mL) 중 5-클로로-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (201 mg, 0.36 mmol)에 실온에서 NH₂NH₂ (0.1 mL, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (10 mL)에 녹이고 H₂O (10 mL x 3)로 세척하였다. 상기 DCM 용액에 HCl (36%, 2 mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (101 mg, 53%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

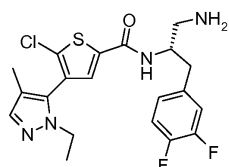
LC-MS (ES) m/z 421 (M+H)⁺,

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H) 및 1.92 (s, 3H) 및 1.24 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[3176]

[3177] 실시예 247

- [3178] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3179]

- [3180] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (152 mg, 0.48 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 246의 절차에 따라 제조하였다 (95 mg, 50.2%):

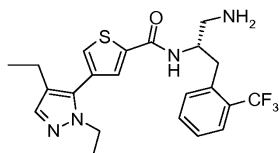
LC-MS (ES) m/z

439 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 1.92 및 1.24 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

[3181]

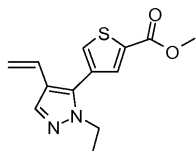
[3182] 실시예 248

[3183] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3184]

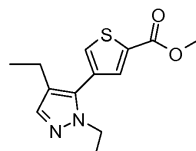
[3185] a) 메틸 4-(4-에테닐-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3186]

[3187] 메틸 4-(4-브로모-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (200 mg, 0.64 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (73.3 mg, 0.06 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난 (302 mg, 0.95 mmol)의 혼합물을 실링된 튜브에서 1시간 동안 N₂ 하에 90℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 실리카 (Hex 중 10%-20% EtOAc) 상에서 정제하여 표제 화합물 (151 mg, 76%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 263 (M+H)⁺.

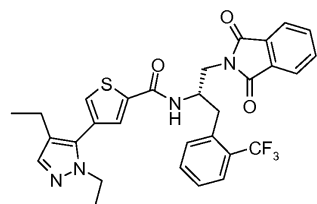
[3188] b) 메틸 4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3189]

[3190] EtOH 중 에틸 4-(4-에테닐-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (150 mg, 0.57 mmol)의 용액에 Pd/C (12 mg, 10%)를 첨가하였다. 시스템의 공기를 진공에 의해 제거하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 풍선 하에 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (2 mL)로 희석한 다음 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (149 mg, 94%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 265 (M+H)⁺.

[3191] c) 4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-2-티오펜카르복스아미드



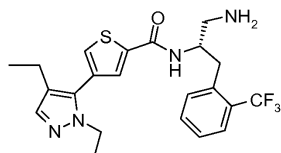
[3192]

[3193] THF/H₂O (5 mL/5 mL) 중 메틸 4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (149 mg, 0.56 mmol)의 용액에 KOH (158 mg, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한

유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 251 (M+H)⁺.

[3194] 25℃의 DCM (5 mL) 중 상기 산에 브로모-트리스-피콜리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (315 mg, 0.68 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.98 mL, 5.64 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (196 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.315 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 581 (M+H)⁺.

[3195] d) N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3196]

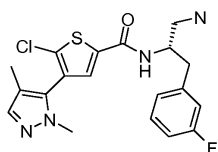
[3197] 4-(1,4-디에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (310 mg, 0.53 mmol)를 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.34 mL, 10.68 mmol)로 처리하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (3.47 mL, 30%, 26.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M, 2.1 mL)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (140 mg, 48%)을 희백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.25-8.23 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.39-3.18 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 3H) 및 1.24-1.19 (m, 3H).

[3198]

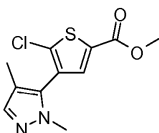
[3199] 실시예 249

[3200] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3201]

[3202] a) 메틸 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3203]

[3204] 방법 A:

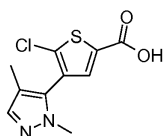
[3205] THF (10 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (500 mg, 1.96 mmol)의 용액에 수성 Na₂CO₃ (2 N, 3 mL, 6.0 mmol), PdCl₂(dppf) (143 mg, 0.196 mmol) 및 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (522 mg, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링턴 튜브에서 70℃로 가열하였다.

2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 10-20%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (410 mg, 77%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

[3206] 방법 B:

[3207] 250 mL 썰링된 플라스크에 1,4-디옥산 (120 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (10.43 g, 47.0 mmol), 탄산칼륨 (16.23 g, 117 mmol), 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (10 g, 39.1 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (1.6 g, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 70°C에서 90분 동안 교반한 후, 반응 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (7.6 g, 72%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

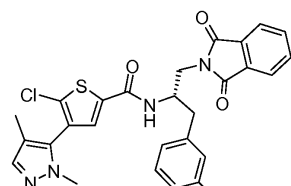
[3208] b) 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[3209]

[3210] THF/H₂O (30 mL/5 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (7.6 g, 28.1 mmol)의 용액에 KOH (4.72 g, 84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 50°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산 (6.8 g, 94%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LCMS (ES) m/z 257 (M+H)⁺.

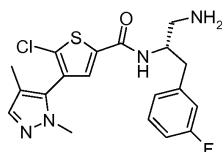
[3211] c) 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드



[3212]

[3213] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄 (DCM) (100 mL) 중 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (6.8 g, 26.5 mmol), 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (8.69 g, 29.1 mmol), N,N-디이소프로필 에틸아민 (14 mL, 80 mmol) 및 Pybrop (18.52 g, 39.7 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 H₂O (2 x 100 mL)로 세척하고 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼에 첨가하고 1:1의 EtOAc/헥산으로 용리하여 표제 화합물 (6.1 g, 42.9%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 537 (M+H)⁺.

[3214] d) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3215]

[3216] MeOH (30 mL) 중 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복사미드 (5.2 g, 9.68 mmol)에 실온에서 NH₂NH₂ (4 mL, 127 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (200 mL)에 녹이고

H₂O (50 mL x 5)로 세척하였다.

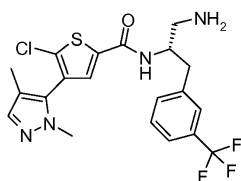
- [3217] 상기 DCM 용액에 HCl (36%, 50 mL, 600 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (50 mL x 5)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (3.8 g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H) 및 2.08 (s, 3H).

[3218]

실시예 250

- [3220] N-((1S)-2-아미노-1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3221]

- [3222] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (209 mg, 0.6 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 249의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다 (180 mg, 68%):

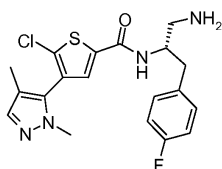
LC-MS (ES)

m/z 457 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 4.55 (m, 1), 3.89 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H) 및 2.08 (s, 3H).

[3223]

실시예 251

- [3225] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3226]

- [3227] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (584 mg, 1.96 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 249의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다 (95 mg, 39%):

LC-MS (ES) m/z 407

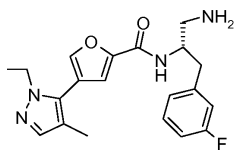
(M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.81 (s, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) 및 2.07 (s, 3H).

[3228]

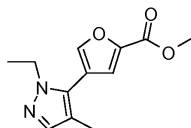
실시예 252

[3229]

[3230] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드

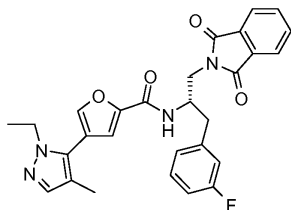


[3231]
[3232] a) 메틸 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[3233]
[3234] THF (5 mL) 중 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (500 mg, 2.439 mmol)의 용액에 수성 Na_2CO_3 (2 N, 3.6 mL, 7.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (160 mg, 0.22 mmol) 및 1-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (700 mg, 2.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 70℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 20-40%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (460 mg, 76%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

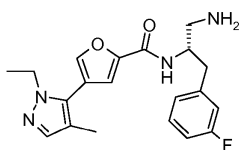
[3235] b) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[3236]
[3237] THF/ H_2O (5 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (210 mg, 0.90 mmol)의 용액에 KOH (200 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H_2O (2 mL)로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3238] 25℃의 DCM (5 mL) 중 조 4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실산에 PyBrOP (370 mg, 0.79 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.8 mL, 4.58 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 상기 반응 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (220 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 501 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3239] c) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[3240]
[3241] MeOH (5 mL) 중 N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 실온에서 NH_2NH_2 (0.1 mL, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (10 mL)에 녹이고

H₂O (10 mL x 3)로 세척하였다.

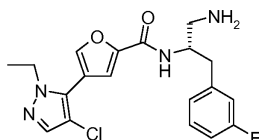
[3242] 상기 DCM 용액에 HCl (36%, 1 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (80 mg, 57%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 371 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) 및 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3243]

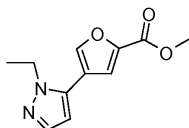
[3244] 실시예 253

[3245] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[3246]

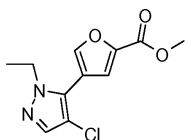
[3247] a) 메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[3248]

[3249] THF (20 mL) 중 메틸 4-브로모-2-푸란카르복실레이트 (1.0 g, 4.88 mmol)의 용액에 수성 Na₂CO₃ (2 N, 8 mL, 16 mmol), PdCl₂(dppf) (0.35 g, 0.49 mmol) 및 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.3 g, 5.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실팀된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 20-40%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.8 g, 74.5%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z = 221 (M+H)⁺.

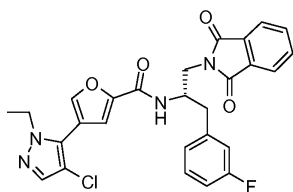
[3250] b) 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[3251]

[3252] THF (5 mL) 중 메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (300 mg, 1.36 mmol) 및 NCS (218 mg, 1.63 mmol)의 혼합물을 실팀된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 10-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (260 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 255 (M+H)⁺.

[3253] c) 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-푸란카르복스아미드



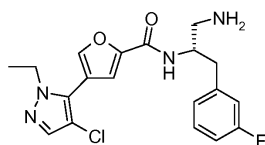
[3254]

[3255] THF/H₂O (5 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (250 mg, 0.98 mmol)의 용액에 KOH (200 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50°C로 가열하였다. 상기

혼합물을 농축시키고 H₂O (2 mL)로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 241 (M+H)⁺.

[3256] 25°C의 DCM (5 mL) 중 상기 조 산에 PyBrOP (550 mg, 1.18 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.7 mL, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 상기 반응 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (322 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (360 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 521 (M+H)⁺.

[3257] d) N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드



[3258]

[3259] MeOH (5 mL) 중 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-[(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-2-푸란카르복스아미드 (350 mg, 0.67 mmol)의 용액에 실온에서 NH₂NH₂ (0.15 mL, 4.78 mmol)를 첨가하였다. 10시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (15 mL)에 녹이고 H₂O (10 mL x 3)로 세척하였다.

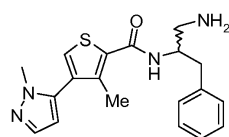
[3260] 상기 DCM 용액에 HCl (36%, 2 mL, 23.7 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리하고 DCM (10 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (260 mg, 78%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 391 (M+H)⁺. NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.70 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.04-2.88 (m, 4H), 및 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3261]

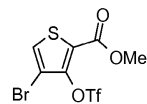
[3262] 실시예 254

[3263] N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3264]

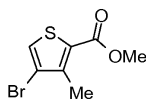
[3265] a) 메틸 4-브로모-3-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-2-티오펜카르복실레이트



[3266]

[3267] 0°C의 CH₂Cl₂ (5 mL) 및 피리딘 (1 mL) 중 메틸 4-브로모-3-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-2-티오펜카르복실레이트 (0.948 g, 4.0 mmol)의 용액에 Tf₂O (1.0 mL, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 빙수 (10 mL)에 붓고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3)로 추출하였다. 수집한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 적색 시럽을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 370 (M+H)⁺.

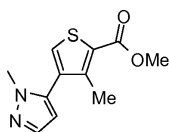
[3268] b) 메틸 4-브로모-3-메틸-2-티오펜카르복실레이트



[3269]

[3270] 디옥산/H₂O (5 mL/1 mL) 중 메틸 4-브로모-3-[(트리플루오로메틸)술폰닐]옥시-2-티오펜카르복실레이트 (825 mg, 2.25 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (930 mg, 6.75 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (260 mg, 0.22 mmol) 및 메틸보론산 (175 mg, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 씰링된 튜브에서 12시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 9:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (441 mg, 84%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 236 (M+H)⁺.

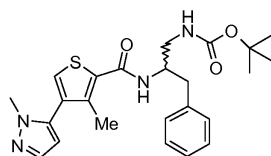
[3271] c) 메틸 4-[1-(디메틸아미노)에테닐]-3-메틸-2-티오펜카르복실레이트



[3272]

[3273] 디옥산/H₂O (5 mL/1 mL) 중 메틸 4-브로모-3-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (300 mg, 1.27 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (525 mg, 3.80 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (15 mg, 0.01 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (345 mg, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 씰링된 튜브에서 2시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 9:1 → 4:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (270 mg, 90%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 237 (M+H)⁺.

[3274] d) 1,1-디메틸에틸 [2-([3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트

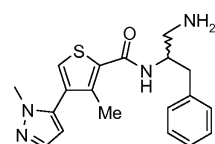


[3275]

[3276] THF/H₂O (2 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-[1-(디메틸아미노)에테닐]-3-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (50 mg, 0.21 mmol)의 용액에 KOH (122 mg, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. THF를 진공하에 제거하고, 수성층을 6 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3)로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조 3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[3277] DCM (2 mL) 중 상기 조 3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실산의 용액에 PyBrop (0.14 g, 0.3 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 상기 반응물에 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-3-페닐프로필)카르바메이트를 한번에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (EtOAc/헥산, 20-50%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (51 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)을 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺.

[3278] e) N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3279]

[3280] DCM (1 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [2-([3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐)아미노]-3-페닐프

로필]카르바메이트 (51 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 40-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염 (16 mg, 41%)을 수득하였다:

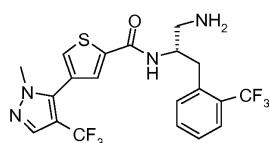
LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺.

NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 2H) 및 2.13 (s, 3H).

[3281]

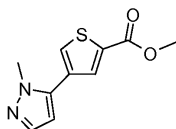
[3282] 실시예 255

[3283] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복사미드



[3284]

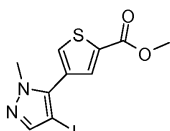
[3285] a) 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3286]

[3287] 디옥산/H₂O (5:1, 12 mL) 중 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (1.0 g, 4.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.86 mg, 13.5 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 Pd(0) (300 mg, 0.25 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.23 g, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 씰링된 튜브에서 2시간 동안 75°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 (EtOAc/Hex, 10-40%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (701 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 223 (M+H)⁺.

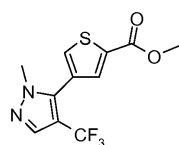
[3288] b) 메틸 4-(4-요오도-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3289]

[3290] THF (5 mL) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (700 mg, 3.15 mmol)의 용액에 NIS (922 mg, 4.09 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 75°C에서 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 (EtOAc/Hex, 10-20%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (470 mg, 43%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 350 (M+H)⁺.

[3291] c) 메틸 4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트



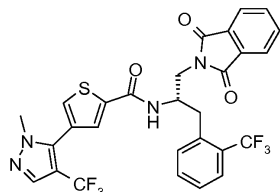
[3292]

[3293] 무수 DMF/HMPA (2 mL/2 mL) 중 메틸 4-(4-요오도-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (470 mg, 1.35 mmol), 구리(I) 요오다이드 (256 mg, 1.35 mmol) 및 불화칼륨 (78 mg, 1.35 mmol)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (745 mg, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 씰링된 튜브에서 N₂ 하에 70°C로 가열

하였다. 10시간 후, NH_4Cl (포화됨) (2 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, 에테르 (5 mL x 5)로 추출하고, 증류수 (5 mL x 5)로 세척하였다. 합한 유기상을 Mg_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카 (EtOAc/Hex , 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.29 g, 74%)을 황색 시럽으로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3294]

d) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드



[3295]

[3296]

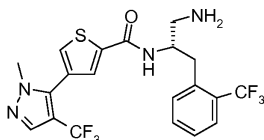
THF/ H_2O (2 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복실레이트 (150 mg, 0.52 mmol)의 용액에 KOH (116 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H_2O 로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3297]

25℃의 DCM (5 mL) 중 상기 산에 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (279 mg, 0.59 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.5 mL, 2.87 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (174 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 1-10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.21 g, 2 단계에 걸쳐 67%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3298]

e) N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드



[3299]

[3300]

N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-티오펜카르복스아미드 (210 mg, 0.35 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH_2NH_2 (0.5 mL, 15.9 mmol)로 처리하였다. 반응물을 10시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C_{18} 컬럼: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 40-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시킨 다음 수산화암모늄을 사용하여 중성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH 중에 용해시키고 HCl (수성)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시켜 표제 화합물 (95 mg, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ ppm 8.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.83 (s, 3H) 및 3.14-2.99 (m, 4H).

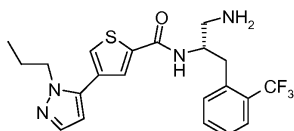
[3301]

[3302]

실시예 256

[3303]

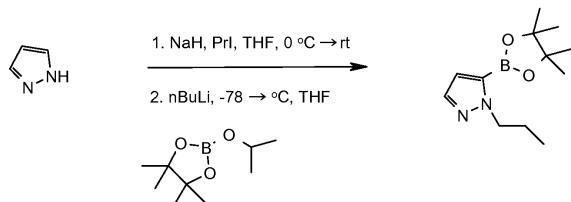
N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3304]

[3305]

a) 1-프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[3306]

[3307]

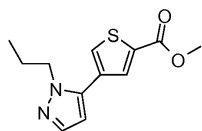
THF (200 mL) 중 NaH (광유 중의 60%, 4.0 g, 100 mmol)의 현탁액에 0℃에서 1H-피라졸 (6.8 g, 100 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, PrI (17.85 g, 105 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 교반한 후에 LC-MS에 의해 모니터링하였다: $m/e = 111 (M+H)^+$. 반응이 완료된 후, NaI를 여과에 의해 제거하였다. 1-프로필-1H-피라졸을 함유하는 THF 용액을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[3308]

상기 1-프로필-1H-피라졸의 THF 용액에 n-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 40 mL, 100 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 -78℃로 재냉각시켰다 (문헌 [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]). 반응 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (18.6 g, 100 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 30분 후, 포화된 NH_4Cl 용액을 사용하여 반응물을 키펠링시킨 다음 DCM으로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: $[RB(OH)_2]$ 에 대해 LC-MS (ES) m/z 154 ($M+H$)⁺.

[3309]

b) 메틸 4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



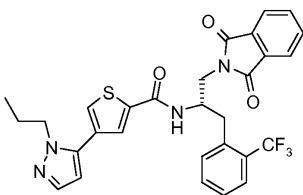
[3310]

[3311]

디옥산/ H_2O (5:1, 6 mL) 중 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (221 mg, 1.0 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (414 mg, 3.0 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 $Pd(0)$ (60 mg, 0.05 mmol) 및 1-프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (404 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 쉐링된 튜브에서 2시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 (EtOAc/Hex, 10-40%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (176 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 251 ($M+H$)⁺.

[3312]

c) N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3313]

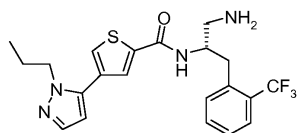
[3314]

THF/ H_2O (2 mL/1 mL) 중 메틸 4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (160 mg, 0.64 mmol)의 용액에 KOH (151 mg, 2.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H_2O 로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

LCMS (ES) $m/z = 237 (M+H)^+$.

[3315] 25°C의 DCM (2 mL) 중 상기 산에 브로모-트리스-피콜리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (298 mg, 0.64 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.2 mL, 1.15 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (208 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 1-10% MeOH/CHCl₃)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.22 g, 2 단계에 걸쳐 61%)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 567 (M+H)⁺.

[3316] d) N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3317]

[3318] N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (220 mg, 0.36 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.3 mL, 9.56 mmol)로 처리하였다. 반응물을 10시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시킨 다음 수산화암모늄을 사용하여 중성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중의 4 M)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (112 mg, 57%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

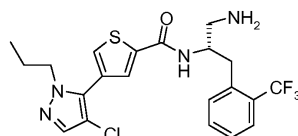
LC-MS

(ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 9.06-8.99 (m, 1H), 8.23-8.02 (m, 4H), 7.92 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 4H), 1.74 (m, 2H) 및 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3319]

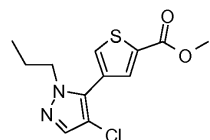
[3320] 실시예 257

[3321] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3322]

[3323] a) 메틸 4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트

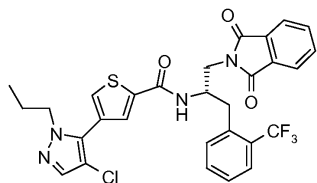


[3324]

[3325] THF (5 mL) 중 메틸 4-(1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (250 mg, 1.0 mmol) 및 NCS (200 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 쉐링된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (199 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 285 (M+H)⁺.

[3326] b) 4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-([2-(트

리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3327]

[3328]

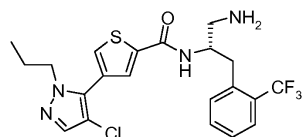
THF/H₂O (2 mL/0.5 mL) 중 메틸 4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (199 mg, 0.7 mmol)의 용액에 KOH (100 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

[3329]

25℃의 DCM (5 mL) 중 상기 산에 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) (326 mg, 0.7 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (0.3 mL, 1.15 mmol) 및 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (232 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 1-10% MeOH/CHCl₃)에 의해 정제하여 표제 화합물 (312 mg, 2 단계에 걸쳐 74 %)을 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 601 (M+H)⁺.

[3330]

c) N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3331]

[3332]

4-(4-클로로-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (312 mg, 0.52 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 NH₂NH₂ (0.5 mL, 15.9 mmol)로 처리하였다. 반응물을 10시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 역상 HPLC (C18 컬럼: H₂O/CH₃CN, 95-5%)에 의해 정제하여 표제 화합물의 비스-TFA 염을 수득하였다. 상기 비스-TFA 염을 물 중에 용해시킨 다음 수산화암모늄을 사용하여 중성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 유리 염기의 표제 화합물을 수득하였다. 상기 유리 염기 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 HCl (수성)로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 농축시켜 표제 화합물 (185 mg, 66%)을 희백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ
ppm 7.92 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37-3.09 (m, 4H), 1.77 (m, 2H) 및 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

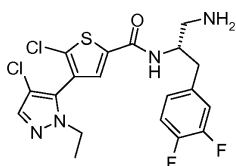
[3333]

[3334]

실시예 258

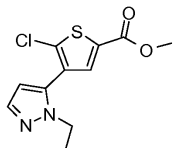
[3335]

N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3336]

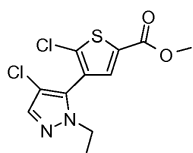
[3337] a) 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3338]

[3339] 100 mL 셸링된 플라스크에 1,2-디메톡시에탄 (DME) (50 mL) 및 H₂O (10 ml) 중 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.61 g, 11.74 mmol), 탄산칼륨 (3.25 g, 23.48 mmol), 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (2 g, 7.83 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.4 g, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 70°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 [EtOAc/헥산, 10-30%] 상에서 정제하여 생성물 [1.8 g, 85%]을 회백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) *m/z* 271 (M+H)⁺.

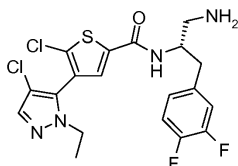
[3340] b) 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3341]

[3342] THF (10 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (1.8 g, 6.65 mmol) 및 NCS (1.3 g, 9.74 mmol)를 N₂ 하에 2시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 용액을 농축시키고 실리카 (EtOAc/Hex, 10-30%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 74%)을 시럽으로서 수득하였다: LC-MS (ES) *m/z* 305 (M+H)⁺.

[3343] c) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3344]

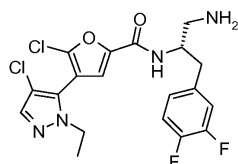
[3345] 표제 화합물은 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-2-티오펜카르복사미드를 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-{(1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸}-2-티오펜카르복사미드 (526 mg, 1.662 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 236의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다 (290 mg, 58.4%):

LC-MS (ES) *m/z* 459 (M+H)⁺,
NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) 및 1.34 (m, 3H).

[3346]

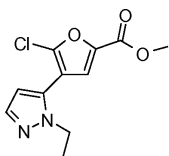
[3347] 실시예 259

[3348] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드



[3349]

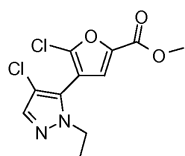
[3350] a) 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[3351]

[3352] 100 mL 쉼링된 플라스크에 1,2-디메톡시에탄 (DME) (30 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.61 g, 11.74 mmol), 탄산칼륨 (3.25 g, 23.48 mmol), 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트 (1.85 g, 8.33 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.16 g, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 75°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 [EtOAc/헥산, 10-30%] 상에서 정제하여 생성물 (0.8 g, 50.1%)을 희백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) *m/z* 255 (M+H)⁺.

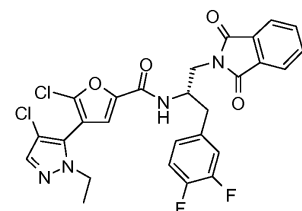
[3353] b) 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트



[3354]

[3355] THF (5 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (800 mg, 3.14 mmol) 및 NCS (600 mg, 4.49 mmol)의 혼합물을 쉼링된 튜브에서 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 10-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (710 mg, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) *m/z* 289 (M+H)⁺.

[3356] c) 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-2-푸란카르복사미드



[3357]

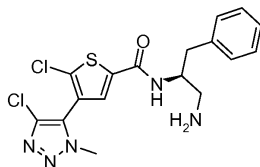
[3358] THF/H₂O (5 mL/1 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복실레이트 (480 mg, 1.66 mmol)의 용액에 KOH (460 mg, 8.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O (2 mL)로 희석한 후, pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산 (420 mg, 92%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) *m/z* 275 (M+H)⁺.

[3359] 25°C의 DCM (5 mL) 중 상기 산 (400 mg)에 PyBrOP (881 mg, 1.89 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (1.5 mL, 8.59 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (506 mg, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 30-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (655 mg, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-

미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (60 mg, 0.14 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (0.1% TFA를 함유한 물 중 5%-65% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 TFA 염을 42.2 mg (67%) 수득하였다:

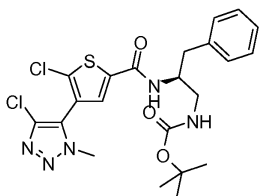
LCMS (ES) m/z 342.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.06 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.01 (d, J=7.6Hz, 2H)

실시예 261



N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

a) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



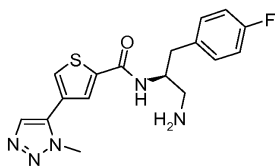
DMF (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (70 mg, 0.16 mmol)의 용액에 NCS (42.3 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 가열한 다음 50 mL의 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 H₂O로 세척하고 농축시켜 조 혼합물로서 표제 생성물을 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ES) m/z = 510.2 (M+H).

b) N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

TFA-DCM (4 mL, 1:3) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (a로부터의 조 물질)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (0.1% TFA를 함유한 물 중 5%-65% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 TFA 염으로서의 백색 고체를 10 mg 수득하였다 (2 단계에 걸쳐 12%).

LCMS (ES) m/z 410.0/412.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (d, 2H).

실시예 262



N-[(1S)-2-아미노-1-(4-플루오로페닐)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

의 제조

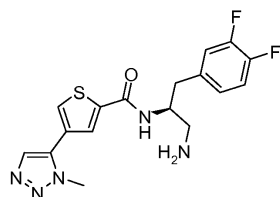
[3386] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(4-플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (123 mg, 0.27 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

메탄올-d₄) δppm 8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.99 (m, 2H).

[3387]

[3388] 실시예 263

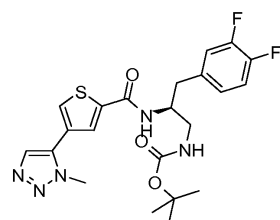


[3389]

[3390] N-((1S)-2-아미노-1-((3,4-디플루오로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3391]

a) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필]카르바메이트



[3392]

[3393] 1,4-디옥산 (3 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(3,4-디-플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (50 mg, 0.11 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸 (44 mg, 0.21 mmol), Na₂CO₃ (2 N, 0.1 ml) 및 PddppfCl₂ (8.6 mg, 0.01 mmol)의 용액을 150℃에서 20분 동안 MW 반응기에서 조사하였다. 조 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 생성물 (29 mg, 46%)을 수득하였다: LCMS (ES) m/z = 478.2 (M+H).

[3394]

b) N-((1S)-2-아미노-1-((4-플루오로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[3395]

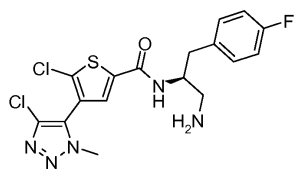
표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필]카르바메이트 (29 mg, 0.06 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260 b)에 따라 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 378.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

메탄올-d₄) δppm 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 2H).

[3396]

[3397] 실시예 264



[3398]

[3399] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

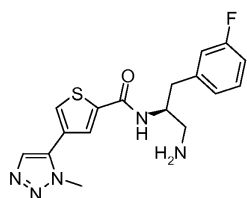
[3400] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(4-플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (68 mg, 0.15 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 428.0/430.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz,

메탄올-d₄) δppm 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H, 3.21-3.10 (m, 2H), 2.98 (m, 2H).

[3401]

[3402] 실시예 265



[3403]

[3404] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

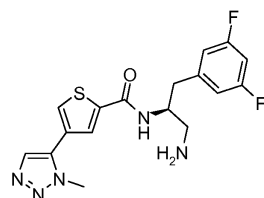
[3405] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (300 mg, 0.66 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 263의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400

MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H).

[3406]

[3407] 실시예 266



[3408]

[3409] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

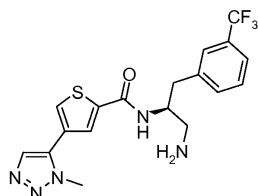
[3410] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (300 mg, 0.66 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 263의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

조하였다.

LCMS (ES) m/z 378.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.84-6.83 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H).

[3411]

[3412] 실시예 267



[3413]

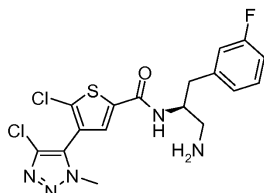
[3414] N-((1S)-2-아미노-1-((3-트리플루오로메틸페닐)에틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3415] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노]-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노]-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로필]카르바메이트 (500 mg, 0.99 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 263의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 4H).

[3416]

[3417] 실시예 268



[3418]

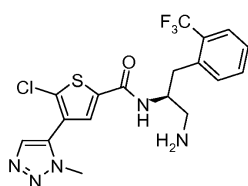
[3419] N-((1S)-2-아미노-1-((3-플루오로페닐)에틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3420] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐)카르보닐)아미노]-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐)카르보닐)아미노]-3-(3-플루오로페닐)프로필]카르바메이트 (50 mg, 0.11 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 428.0/430.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm 7.63 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23-2.98 (m, 4H).

[3421]

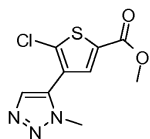
[3422] 실시예 269



[3423]

[3424] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

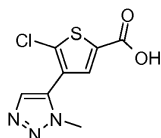
[3425] a) 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3426]

[3427] 1-메틸-5-(트리부틸스탄나닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (2.0 g, 5.37 mmol), 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트 (1.25 g, 4.9 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171 mg, 0.244 mmol), 트리에틸아민 (0.68 ml, 4.89 mmol) 및 톨루엔 (3 ml)의 혼합물을 4시간 동안 N₂ 하에 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50%-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 258.2 (M+H)⁺.

[3428] b) 5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산

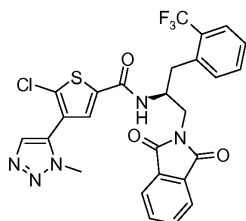


[3429]

[3430] THF (6 ml) 중 메틸 5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (400 mg, 1.55 mmol) 및 1 N LiOH (2.0 ml, 2.0 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 제거한 후, 잔류물을 10 mL의 H₂O로 희석하고 DCM (10 ml x 2)으로 세척하였다. 수성층을 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시킨 다음 EtOAc (30 ml x 4)로 추출하였다. 유기층을 합한 다음 농축시켜 표제 화합물 (370 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES) m/z 244.0 (M+H)⁺.

[3431] c)

5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드



[3432]

[3433] DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산 (370 mg, 1.52 mmol), 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (제조예 6으로부터, 529 mg, 1.52 mmol), PyBrop (708 mg, 1.52 mmol) 및 DIPEA (2.65 ml, 15.2 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 ml의 DCM으로 희석하고 H₂O, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 50%-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (700 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (ES) m/z 574.0 (M+H)⁺

[3434] d) N-((1S)-2-아미노-1-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

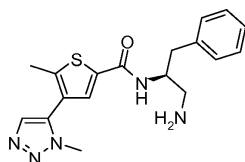
[3435] MeOH (5 ml) 중 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 (700 mg, 1.22 mmol) 및 히드라진 (0.19 mL, 6.1 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음 200 ml의 H₂O로 희석하고, DCM (100 ml x 2)으로 추

출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 생성된 고체를 6 N HCl (50 ml) 중에 용해시켰다. 수성층을 DCM (50 ml x 2)으로 세척하였다. 유기층을 폐기하고, 잔류 수용액을 농축시켜 HCl 염으로서 생성물 (490 mg, 75%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 444.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm
8.10(m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.65 (m, 1H),
4.17 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 4H).

[3436]

[3437] 실시예 270



[3438]

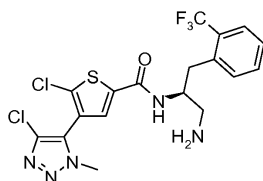
[3439] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3440] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실레이트 (제조예 10으로부터)로 대체하고, 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (제조예 5)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 356.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm 8.60 (s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 4.55 (m, 1H),
4.26 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

[3441]

[3442] 실시예 271



[3443]

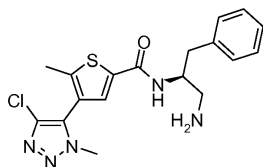
[3444] N-[(1S)-2-아미노-1-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3445] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 N-[(1S)-2-아미노-1-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (120 mg, 0.27 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 478.0/ 480.0(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δppm
7.79 (s, 1H), 7.73(d, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.05
(s, 3H), 3.29-3.10 (m, 4H).

[3446]

[3447] 실시예 272



[3448]

[3449] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스

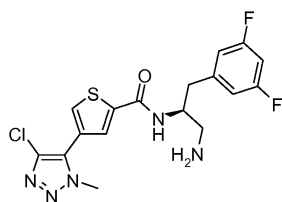
아미드의 제조

[3450] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (실시에 270에서 제조됨)로 대체한 것을 제외하고는, 실시에 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 390.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 7.72(s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

[3451]

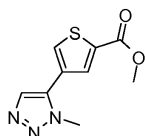
[3452] 실시에 273



[3453]

[3454] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복시아미드의 제조

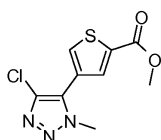
[3455] a) 메틸 4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3456]

[3457] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시에 269 a)의 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ES) m/z 224.0 (M+H)⁺.

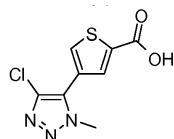
[3458] b) 메틸 4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트



[3459]

[3460] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (10 ml) 중 메틸 4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트 (500 mg, 2.24 mmol) 및 NCS (1196 mg, 8.96 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 50 ml의 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 H₂O (50 ml x 2) 및 염수 (50 ml)로 세척한 다음 농축시켜 조 혼합물 460 mg을 수득하였고, 이를 추가의 분리 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ES) m/z 258.0 (M+H)⁺.

[3461] c) 4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



[3462]

[3463] 표제 화합물은 메틸 4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실레이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시에 269 b)의 절차에 따라 제조하였다. LCMS (ES) m/z 244.0 (M+H)⁺.

[3464] d) N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오

펜카르복스아미드

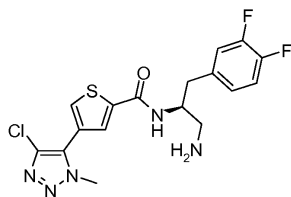
[3465] 표제 화합물은 4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-클로로-2-티오펜카르복실산을 4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269 c)-d)의 절차에 따라 제조하였다.

LCMS (ES) m/z

412.0/414.0 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.13 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (m 2H), 3.04 (m, 2H).

[3466]

[3467] 실시예 274



[3468]

[3469] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

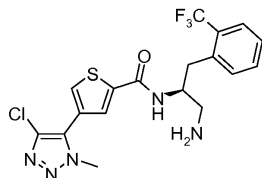
[3470] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (82 mg, 0.15 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 273의 절차에 따라 제조하였다.

. LCMS (ES) m/z 412.0/414.0 (M+H)⁺, 1H NMR (400

MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.12 (d, J=1Hz, 1H), 8.05 (d, J=1Hz, 1H) 7.30-7.10 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (m 2H), 2.99 (m, 2H).

[3471]

[3472] 실시예 275



[3473]

[3474] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

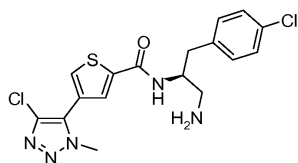
[3475] 표제 화합물은 2-((2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (130 mg, 0.23 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 274의 절차에 따라 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 444.0/446.0

(M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.13(d, J=1Hz, 1H), 8.09 (d, J=1Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.26-3.15(m, 4H).

[3476]

[3477] 실시예 276



[3478]

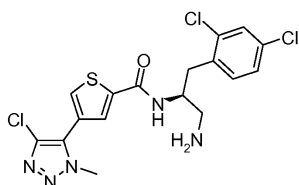
[3479] N-((1S)-2-아미노-1-[(4-클로로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3480] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (73 mg, 0.14 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 273의 절차에 따라 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 410.0/412.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.12(d, J=1Hz, 1H), 8.03 (d, J=1Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.26 (m 2H), 3.05 (m, 2H).

[3481]

[3482] 실시예 277



[3483]

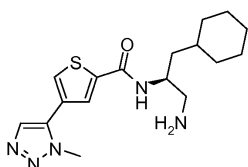
[3484] N-((1S)-2-아미노-1-[(2,4-디클로로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3485] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (67 mg, 0.12 mmol)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 273의 절차에 따라 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 444.0/448.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.12(d, J=1Hz, 1H), 8.03 (d, J=1Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 4H).

[3486]

[3487] 실시예 278



[3488]

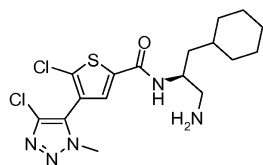
[3489] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3490] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(시클로헥실)프로필]카르바메이트 (300 mg, 0.67 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 263의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 348.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.09(d, J=1Hz, 1H), 8.03 (d, J=1Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.20 (m 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.95 (m, 13H).

[3491]

[3492] 실시예 279



[3493]

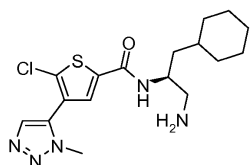
[3494] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펴 카르복스아미드의 제조

[3495] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-시클로헥실프로필]카르바메이트 (50 mg, 0.11 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 416.0/418.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 7.74(s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.40-2.95 (m 2H), 1.90-0.95 (m, 13H).

[3496]

[3497] 실시예 280



[3498]

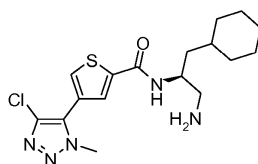
[3499] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펴카르복스아미드의 제조

[3500] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-시클로헥실프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 382.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 7.93 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.17 (m 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 13H).

[3501]

[3502] 실시예 281



[3503]

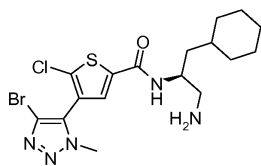
[3504] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펴카르복스아미드의 제조

[3505] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-시클로헥실프로필]카르바메이트 (100 mg, 0.22 mmol)로 대체하고, NCS의 양을 1 당량으로 감소시킨 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 382.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.15(d, J=1Hz, 1H), 8.08 (d, J=1Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.14 (m 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 13H).

[3506]

[3507] 실시예 282



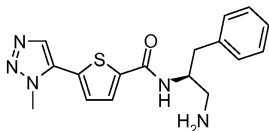
[3508]

[3509] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(4-브로모-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

[3510] DMF (2 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-시클로헥실프로필]카르바메이트 (140 mg, 0.29 mmol, 실시예 280에서 제조됨) 및 NBS (103 mg, 0.58 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC (1% TFA를 함유한 H₂O 중 5-65% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 14.1 mg (8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3511]

[3512] 실시예 283



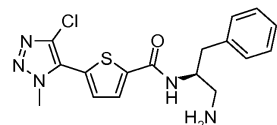
[3513]

[3514] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3515] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-({[4-브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (270 mg, 0.62 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

[3516]

[3517] 실시예 284



[3518]

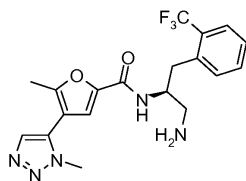
[3519] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3520] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (68 mg, 0.15 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

[3521]

LCMS (ES) m/z 376.2
(M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 7.82 (m, 1H), 7.55 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (m, 2H).

[3522] 실시예 285



[3523]

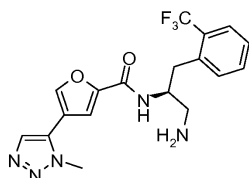
[3524] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3525] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸라노카르복실레이트 (문헌 [Bach, T.; Kruger, L. Synlett 1998, 1185-1186] 참조)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 408.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.09 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).

[3526]

[3527] 실시예 286



[3528]

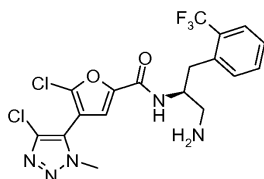
[3529] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3530] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-([4-(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-([4-(4-브로모-2-푸라닐)카르보닐]아미노)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로필]카르바메이트 (200 mg, 0.4 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 394.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δppm 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 4H).

[3531]

[3532] 실시예 287



[3533]

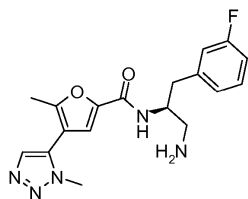
[3534] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3535] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-([4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-([4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸라닐]카르보닐]아미노)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로필]카르바메이트 (90 mg, 0.18 mmol)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES) m/z 462.0/464.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δppm 7.73 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 4H).

[3536]

[3537] 실시예 288



[3538]

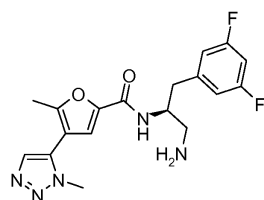
[3539] N-((1S)-2-아미노-1-([3-플루오로페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3540] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸라노카르복실레이트로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3-플루오로페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다.

LCMS (ES)
m/z 358.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δppm 8.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.49 (s, 3H).

[3541]

[3542] 실시예 289



[3543]

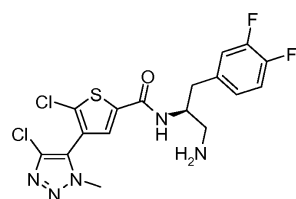
[3544] N-((1S)-2-아미노-1-([3,5-디플루오로페닐]메틸)에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3545] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸라노카르복실레이트로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-[3,5-디플루오로페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다.

LCMS
(ES) m/z 376.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δppm 8.30 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.07(m, 2H), 2.48 (s, 3H).

[3546]

[3547] 실시예 290



[3548]

[3549] N-((1S)-2-아미노-1-((3,4-디플루오로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-

2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3550] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 N-[(1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (실시예 263에 따라 제조됨)로 대체하고, 탈보호에 대해 실시예 269를 수행한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

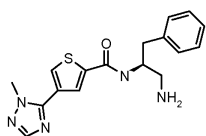
LCMS (ES)

m/z 446.0/448.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.88 (s, 1H),

7.20-7.15 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.00 (m, 2H).

[3551]

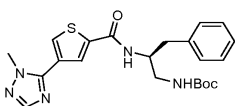
[3552] 실시예 291



[3553]

[3554] N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

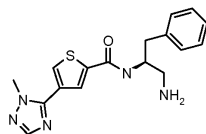
[3555] a) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트



[3556]

[3557] 무수 THF (3 ml) 중 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-({[4-(4-브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 22에 따라 제조됨) (200 mg, 0.455 mmol), 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-바이-1,3,2-디옥사보리난 (123 mg, 0.546 mmol), 칼륨 아세테이트 (134 mg, 1.366 mmol) 및 PdCl₂(dppf)₂ (16.7 mg, 0.023 mmol)의 현탁액을 씰링된 튜브에 채우고 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 이어서, 5-요오도-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (114 mg, 0.546 mmol), 2 M 탄산나트륨 (0.34 ml, 0.683 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (26.3 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 85℃에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 바이오태그 (70% H/E)에 의해 정제하여 표제 생성물 (120 mg, 60%)을 수득하였다.

[3558] b) N-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드



[3559]

[3560] DCM (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트 (100 mg, 0.226 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (10% org ~ 60% org)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

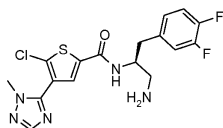
LC-

MS (ES) m/z 342.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (m,

2H), 7.22-7.31 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H).

[3561]

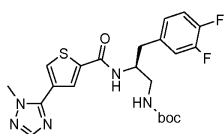
[3562] 실시예 292



[3563]

[3564] N-((1S)-2-아미노-1-((3,4-디플루오로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜 카르복스아미드의 제조

[3565] a) 1,1-디메틸에틸 [(2S)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필]카르바메이트



[3566]

[3567] 상기 중간체는 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291 a)의 절차에 따라 제조하였다. LC-MS (ES) $m/z = 478.2$ ($M+H$)⁺.

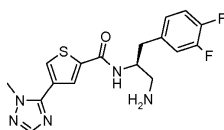
[3568] b) N-((1S)-2-아미노-1-((3,4-디플루오로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[3569] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (3 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [(2S)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-({[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티에닐]카르보닐}아미노)프로필]카르바메이트 (279 mg, 0.497 mmol) 및 NCS (133 mg, 0.993 mmol)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1:1의 DCM:MeOH:NH₄OH)에 의해 정제하여 유리 염기로서 생성물을 수득하였고, 이를 2 N 수성 HCl 0.13 mL (2 당량)로 처리하여 회백색 고체로서 HCl 염을 75 mg 수득하였다.

LC-MS (ES) $m/z = 412$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.26 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 8 Hz, 2H).

[3570]

[3571] 실시예 293



[3572]

[3573] N-((1S)-2-아미노-1-((3,4-디플루오로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

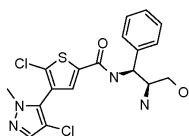
[3574] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-({[4-(브로모-2-티에닐]카르보닐}아미노)-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 회백색 고체로 제조하였다. 최종 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1:1의 DCM:MeOH:NH₄OH)에 의해 정제하여 유리 염기를 수득하였고, 이를 2 N HCl 수용액으로 처리하여 HCl 염을 수득하였다.

LC-MS (ES) $m/z = 378$

($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2Hz, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 8 Hz, 2H).

[3575]

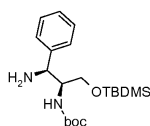
[3576] 실시예 294



[3577]

[3578] N-[(1S,2S)-2-아미노-3-히드록시-1-페닐프로필]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3579] a) 1,1-디메틸에틸 [(1S,2S)-2-아미노-1-({[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-페닐에틸]카르바메이트



[3580]

[3581] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 (2-히드록시-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(1R,2R)-1-({[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-히드록시-2-페닐에틸]카르바메이트 (문헌 [Veerasa, G.; Datta, Apurba. Stereoselective synthesis of chloramphenicol from D-serine. Tetrahedron Letters (1998), 39(46), 8503-8504] 참조)로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 1에 따라 제조하였다.

[3582] b) N-[(1S,2S)-2-아미노-3-히드록시-1-페닐프로필]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

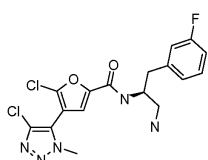
[3583] 상기 중간체는 1,1-디메틸에틸 (2-아미노-2-페닐에틸)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(1S,2S)-2-아미노-1-({[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-페닐에틸]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z = 425.0/427.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 5H), 5.50 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 3H).

[3584]

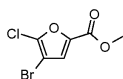
[3585] 실시예 295



[3586]

[3587] N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

[3588] a) 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트



[3589]

[3590] 0℃의 테트라히드로푸란 (THF) (16 ml) 중 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (568 mg, 2.0 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (1.20 ml, 2.40 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 -78℃로 냉각시켰다. THF (1 mL) 중 헥실클로로에탄 (568 mg, 2.401 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (포화됨, 수성)을 첨가하여 반응물을 키펠링시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르 및 물을 첨가하고, 수성층을 폐기하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 이소프로필 에스테르를 함유하는 생성물을 0.34 g 수득하였다.

[3591] b) N-[(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드

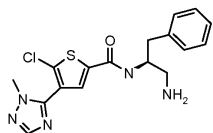
[3592] 표제 화합물은 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸란카르복실레이트로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 273의 절차에 따라 제조하였다. 최종 생성물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-

MS (ES) m/z = 412.0/414.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.44 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.25-2.98 (m, 4H).

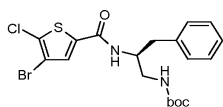
[3593]

[3594] 실시예 296



[3595]

[3596] N-((1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조



[3597]

[3598] a) 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트

[3599]

DMF (3 ml) 중 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트 (2-((2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-페닐프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 22에 따라 제조됨) (200 mg, 0.455 mmol) 및 NCS (61 mg, 0.455 mmol)의 용액을 씰링된 튜브에서 2시간 동안 50℃에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 바이오태그 (30% Hex/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 생성물 (140 mg, 65%)을 수득하였다.

[3600]

b) N-((1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드

[3601]

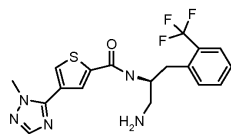
표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-5-클로로-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z

376.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 2H).

[3602]

[3603] 실시예 297



[3604]

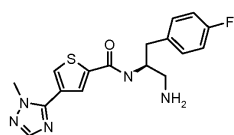
[3605] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[3606]

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-((4-브로모-2-티에닐)카르보닐)아미노)-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.33 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

실시예 298

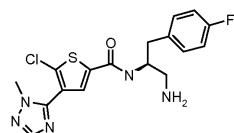


N-((1S)-2-아미노-1-((4-플루오로페닐)에틸)에틸)-4-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(4-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

실시예 299

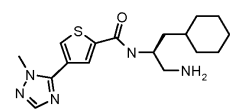


N-((1S)-2-아미노-1-((4-플루오로페닐)에틸)에틸)-5-클로로-4-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(4-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z 394.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (m, 2H).

실시예 300

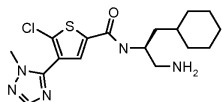


N-((1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸)-4-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-시클로헥실프로필)카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 348.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.17-1.95 (m, 13H)

[3623] 실시예 301



[3624]

[3625] N-[(1S)-2-아미노-1-(시클로헥실메틸)에틸]-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

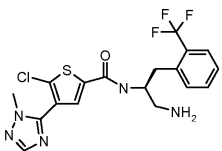
[3626] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-시클로헥실프로필)카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z 382.2 (M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, br, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.94 (s, 3H),

3.16-3.30 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 1.06-1.96 (m, 13H)

[3627]

[3628] 실시예 302



[3629]

[3630] N-((1S)-2-아미노-1-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

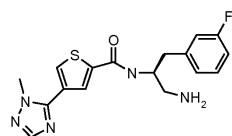
[3631] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z 444.0 (M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.20 (s, br, 1H), 7.86 (s, br, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.42-7.56 (m,

3H), 4.63 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.09-3.27 (m, 4H).

[3632]

[3633] 실시예 303



[3634]

[3635] N-((1S)-2-아미노-1-((3-플루오로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3636] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{{(4-브로모-2-티에닐)카르보닐}아미노}-3-(3-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS

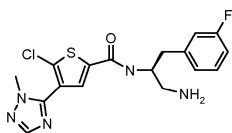
(ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 2H),

7.30 (m, 1H) 7.06-7.13 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.09-3.27

(m, 4H).

[3637]

[3638] 실시예 304



[3639]

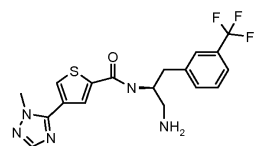
[3640] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[3641] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ES) m/z 394.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.97-7.11 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96-3.26 (m, 4H)

[3642]

[3643] 실시예 305



[3644]

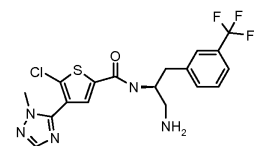
[3645] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[3646] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노)-3-페닐프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.51 (d, J=1Hz, 1H), 8.39 (d, J=1Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

[3647]

[3648] 실시예 306



[3649]

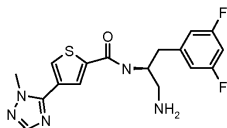
[3650] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

[3651] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 440.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 4.56 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.10-3.27 (m, 4H).

[3652]

[3653] 실시예 307



[3654]

[3655] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

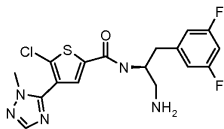
[3656] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-(브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-(브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 378.2

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J=1Hz, 1H), 8.35 (d, J=1Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.08 (m, 2H).

[3657]

[3658] 실시예 308



[3659]

[3660] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

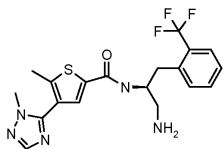
[3661] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-(브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-(브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 412.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H).

[3662]

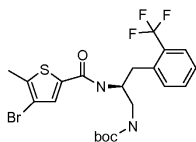
[3663] 실시예 309



[3664]

[3665] N-((1S)-2-아미노-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

[3666] a) 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[[4-(브로모-5-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트



[3667]

[3668] 상기 중간체는 4-브로모-2-티오펜카르복실산을 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카르복실산 (문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002), 12(3), 491-495])으로 대체하고, 2-[(2S)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 제조예 22에 따라 제조하였다.

[3669] b) N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

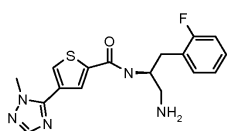
[3670] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-브로모-2-티에닐]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[[4-브로모-5-메틸-2-티에닐]카르보닐]아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필} 카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-

MS (ES) m/z 424.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.16-3.28 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)

[3671]

[3672] 실시예 310



[3673]

[3674] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

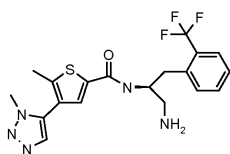
[3675] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-브로모-2-티에닐]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-브로모-2-티에닐]카르보닐]아미노}-3-(2-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS

(ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J=1Hz, 1H), 8.24 (d, J=1Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 2H)

[3676]

[3677] 실시예 311



[3678]

[3679] N-((1S)-2-아미노-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-5-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

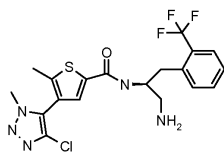
[3680] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-브로모-2-티에닐]카르보닐]아미노)-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-[[4-브로모-5-메틸-2-티에닐]카르보닐]아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필} 카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-

MS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

[3681]

[3682] 실시예 312



[3683]

[3684] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-5-메틸-2-티오펜카르복스아미드의 제조

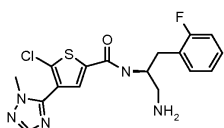
[3685] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-{[(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 458.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.12-3.21 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

[3686]

[3687] 실시예 313



[3688]

[3689] N-((1S)-2-아미노-1-[(2-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

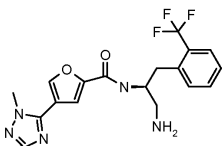
[3690] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(4-플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 394.2

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 4H).

[3691]

[3692] 실시예 314



[3693]

[3694] N-((1S)-2-아미노-1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드의 제조

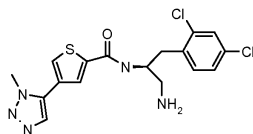
[3695] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 {(2S)-2-{[(4-브로모-2-푸라닐)카르보닐]아미노}-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필}카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 394.2

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.14 (m, 2H).

[3696]

[3697] 실시예 315



[3698]

[3699] N-((1S)-2-아미노-1-((2,4-디클로로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

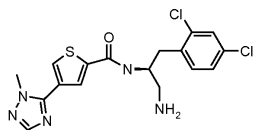
[3700] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]카르바메이트 (제조예 22로부터)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 260에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 410.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.47 (d, J=1Hz, 1H), 7.41 (d, J=1Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.11-3.28 (m, 4H).

[3701]

[3702] 실시예 316



[3703]

[3704] N-((1S)-2-아미노-1-((2,4-디클로로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

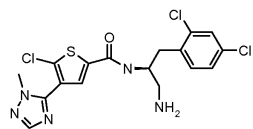
[3705] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]카르바메이트 (제조예 22로부터)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 410.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J=1Hz, 1H), 8.34 (d, J=1Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H)

[3706]

[3707] 실시예 317



[3708]

[3709] N-((1S)-2-아미노-1-((2,4-디클로로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

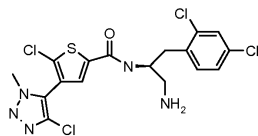
[3710] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물

을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 446.2

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H).

실시예 318



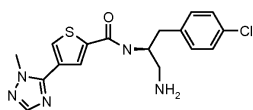
N-((1S)-2-아미노-1-((2,4-디클로로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(2,4-디클로로페닐)프로필]카르바메이트 (제조예 21로부터)로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 480.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.80 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.08-3.14 (m, 4H)

실시예 319



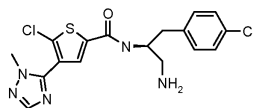
N-((1S)-2-아미노-1-((4-클로로페닐)메틸)에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(4-클로로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 291에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 376.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ

8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J=1Hz, 1H), 8.29 (d, J=1Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (m, 2H)

실시예 320



N-((1S)-2-아미노-1-((4-클로로페닐)메틸)에틸)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

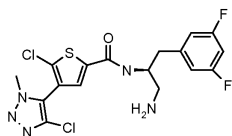
표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-{[(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노}-3-(4-클로로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 292에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 410.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.00 (m, 2H).

[3726]

[3727] 실시예 321



[3728]

[3729] N-((1S)-2-amino-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-benzodiazepine-3-carboxamide의 제조

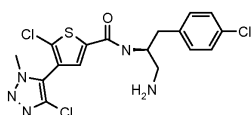
[3730] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 446.0

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 2H).

[3731]

[3732] 실시예 322



[3733]

[3734] N-((1S)-2-amino-1-[(4-chlorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-benzodiazepine-3-carboxamide의 제조

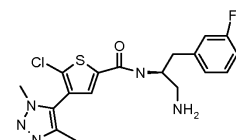
[3735] 표제 화합물은 1,1-디메틸에틸 ((2S)-2-[[4-(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-페닐프로필)카르바메이트를 1,1-디메틸에틸 [(2S)-2-[[4-(4-브로모-2-티에닐)카르보닐]아미노]-3-(4-클로로페닐)프로필]카르바메이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 261에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-MS (ES) m/z 444.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ

7.73 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 4.66 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.99 (m, 2H).

[3736]

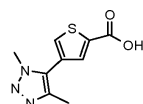
[3737] 실시예 323



[3738]

[3739] N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-benzodiazepine-3-carboxamide의 제조

[3740] a) 4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산



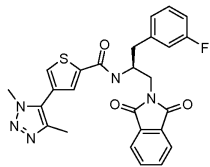
[3741]

[3742] 상기 중간체는 1-메틸-5-(트리부틸스탄나닐)-1H-1,2,3-트리아졸을 1,4-디메틸-5-(트리부틸스탄나닐)-1H-

1,2,3-트리아졸 (제조에 21로부터)로 대체하고, 메틸 4-브로모-5-클로로-2-티오펜카르복실레이트를 메틸 4-브로모-2-티오펜카르복실레이트로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269 a) 및 b)의 절차에 따라 제조하였다. LC-MS (ES) m/z 224.2 (M+H)⁺.

[3743]

b) 4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



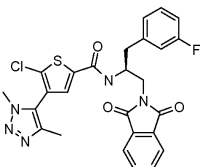
[3744]

[3745]

상기 중간체는 5-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산을 4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복실산으로 대체하고, 2-((2S)-2-아미노-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-((2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269 c)의 절차에 따라 제조하였다. LC-MS (ES) m/z 504.2 (M+H)⁺.

[3746]

c) 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드



[3747]

[3748]

N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (5 mL) 중 4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드 (254 mg, 0.454 mmol) 및 NCS (60.6 mg, 0.454 mmol)의 용액을 밤새 40℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 녹이고, H₂O로 3회 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켰다. 잔류물을 50-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 25g 바이오태그 컬럼 상에서 정제하여 백색 포말체 고체로서 생성물 76 mg (28%)을 수득하였고 출발 물질 63 mg을 회수하였다. LC-MS (ES) m/z 538.0 (M+H)⁺.

[3749]

d) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드

[3750]

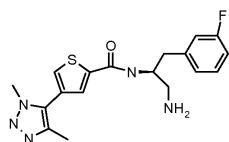
표제 화합물은 5-클로로-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]에틸)-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드를 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-2-티오펜카르복스아미드로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 269 d)의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다. 최종 화합물을 RP-HPLC에 의해 정제하고, 2 N HCl 수용액을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

LC-

MS (ES) m/z 408.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.88 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

[3751]

[3752] 실시예 324



[3753]

[3754] N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

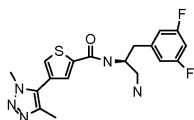
[3755] 표제 화합물은 5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-2-티오펜카르복스아미드를 4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-N-((1S)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-[(3-플루오로페닐)에틸]-2-티오펜카르복스아미드로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 323 a), b) 및 d)의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 374.2

(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.09 (d, J=1Hz, 1H), 8.06 (d, J=1Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

[3756]

[3757] 실시예 325



[3758]

[3759] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)에틸]-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

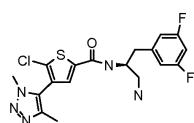
[3760] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 323 a), b) 및 d)의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 392.2 (M+H)⁺, ¹H

NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.13 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

[3761]

[3762] 실시예 326



[3763]

[3764] N-((1S)-2-아미노-1-[(3,5-디플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드의 제조

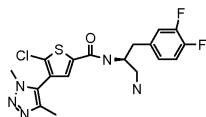
[3765] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,5-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 323의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 426.2 (M+H)⁺, ¹H

NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

[3766]

[3767] 실시예 327



[3768]

[3769] N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(1,4-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드의 제조

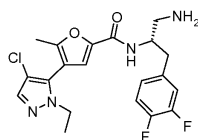
[3770] 표제 화합물은 2-[(2S)-2-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 323의 절차에 따라 백색 고체로 제조하였다.

LC-MS (ES) m/z 426.2 (M+H)⁺, ¹H

NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

[3771]

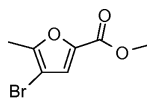
[3772] 실시예 328



[3773]

[3774] N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복사미드

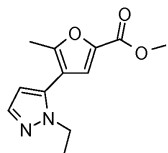
[3775] a) 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[3776]

[3777] 실온의 THF (100 mL) 중 메틸 4,5-디브로모-2-푸란카르복실레이트 (4.5 g, 15.85 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.38 g, 0.541 mmol)의 용액에 클로로(메틸)아연 (15 mL, 30 mmol)을 적가하였다. 10시간 동안 교반한 후, NH₄Cl (포화됨) (50 mL)을 사용하여 반응물을 토크닝시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 수집한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hex, 10-20%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 220 (M+H)⁺.

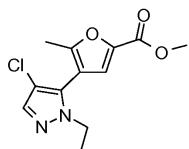
[3778] b) 메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[3779]

[3780] 100 mL 셀링된 플라스크에 1,2-디메톡시에탄 (6 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.2 g, 9.91 mmol), 탄산칼륨 (2.84 g, 20.54 mmol), 메틸 4-브로모-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (1.5 g, 6.85 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.175 g, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 72°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 DCM (50 mL)으로 희석하고 H₂O로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 [EtOAc/헥산, 10-30%] 상에서 정제하여 생성물 (1.1 g, 68.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 235 (M+H)⁺.

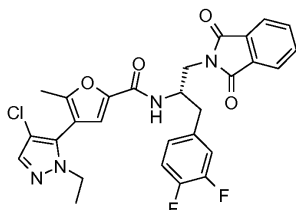
[3781] c) 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트



[3782]

[3783] THF (10 mL) 중 메틸 4-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (950 mg, 4.06 mmol) 및 NCS (650 mg, 4.87 mmol)의 혼합물을 셀링된 튜브에서 70℃에서 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 10-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (970 mg, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 269 (M+H)⁺.

[3784] d) 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복사미드

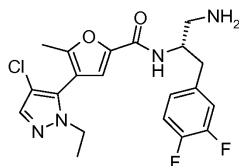


[3785]

[3786] THF/H₂O (5 mL/1 mL) 중 메틸 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복실레이트 (500 mg, 1.86 mmol)의 용액에 KOH (500 mg, 8.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, H₂O (2 mL)로 희석한 다음 pH를 3으로 조절하였다. 상기 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 진공하에 농축시켜 조 산 (460 mg, 97%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다: LC-MS (ES) m/z 255 (M+H)⁺.

[3787] 25℃의 DCM (5 mL) 중 상기 산 (221 mg, 0.869 mmol)에 PyBrOP (480 mg, 1.03 mmol)를 한번에 첨가한 다음 DIPEA (1.0 mL, 5.73 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 상기 반응 용액에 2-[(2S)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (250 mg, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 30-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (401 mg, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC-MS (ES) m/z 553 (M+H)⁺.

[3788] e) N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-메틸-2-푸란카르복사미드



[3789]

[3790] MeOH (5 mL) 중 4-(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-N-((1S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-1-[(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)메틸]에틸)-5-메틸-2-푸란카르복사미드 (260 mg, 0.47 mmol)에 실온에서 NH₂NH₂ (0.5 mL, 15.93 mmol)를 첨가하였다. 48시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (20 mL)에 녹이고 H₂O (20 mL x 3)로 세척하였다.

[3791] 상기 DCM 용액에 HCl (36%, 10 mL, 120 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 수성상을 분리한 다음 DCM (30 mL x 3)으로 세척하였다. 물을 고진공하에 제거하여 표제 화합물 (140 mg, 69.7%)을 회백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) 및 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

실시예 329 - 캡슐제 조성물

본 발명의 투여를 위한 경구 투여 형태는 두 부분으로 이루어진 표준 경질 젤라틴 캡슐에 성분들을 하기 표 I에 제시된 비율로 충전시켜 제조하였다.

[표 I]

성분	양
N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-4-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (실시예 1의 화합물)	25 mg
락토스	55 mg
활석	16 mg
마그네슘 스테아레이트	4 mg

실시예 330 - 주사가능한 비경구 조성물

본 발명의 투여를 위한 주사가능한 형태는 물 중 10 부피%의 프로필렌 글리콜에서 1.5 중량%의 N-(2-아미노-1-페닐에틸)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (실시예 2의 화합물)를 교반하여 제조하였다.

실시예 331 - 정제 조성물

수크로스, 황산칼슘 이수화물 및 하기 표 II에 제시된 바와 같은 Akt 억제제를 10% 젤라틴 용액과 함께 제시된 비율로 혼합하고 과립화시켰다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 스크리닝한 다음 정제로 압착시켰다.

[표 II]

성분	양
N-[2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (실시예 3의 화합물)	20 mg
황산칼슘 이수화물	30 mg
수크로스	4 mg
전분	2 mg
활석	1 mg
스테아르산	0.5 mg

본 발명의 바람직한 실시양태는 상기에 의해 예시되지만, 이는 본 발명이 본원에 개시된 명확한 설명에 국한되는 것은 아니며 하기 청구범위의 범주 내에 속한 모든 변형에 대한 권리를 갖는 것으로 이해되어야 한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SEEFELD, Mark A.

ROUSE, Meagan B.

HEERDING, Dirk A.

PEACE, Simon

YAMASHITA, Dennis S.

McNULTY, Kenneth C.

<120> INHIBITORS OF AKT ACTIVITY

<130> PU62316

<150> 60/888586

<151> 2007-02-07

<160> 5

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Biotinylated Synthetic peptide

<400> 1

Ala Arg Lys Arg Glu Arg Ala Tyr Ser Phe Gly His His Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 2

tatataggat ccatgagcga cgtggc

26

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 3

aaatttctcg agtcaggccg tgctgctgg

29

<210> 4

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 4

acctggcggc cacgtactt cctcc

25

<210> 5

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 5

ctcgagcatg caactagagg gcc

23