



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월21일

(11) 등록번호 10-1578792

(24) 등록일자 2015년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 451/02 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7011444

(22) 출원일자(국제) 2008년10월27일

심사청구일자 2013년10월21일

(85) 번역문제출일자 2010년05월25일

(65) 공개번호 10-2010-0090782

(43) 공개일자 2010년08월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/012221

(87) 국제공개번호 WO 2009/055077

국제공개일자 2009년04월30일

(30) 우선권주장

61/000,687 2007년10월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
2006, 16, 2543-2548.

WO2004113334 A1

WO2005033107 A1

(73) 특허권자

엑셀리시스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그
랜드 애브뉴 210 (우: 94080)

(72) 발명자

라이스, 케네쓰 디.

미국 94903 캘리포니아 산 라파엘 몬티셀로 로드
444

아이, 나잉

미국 94401 캘리포니아 산 마테오 노쓰 로체스터
스트리트 112

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

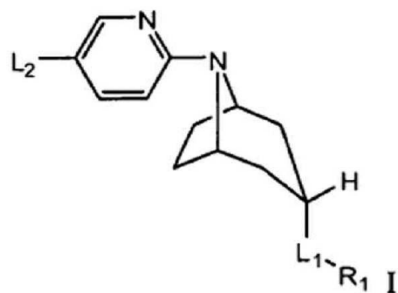
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 김병숙

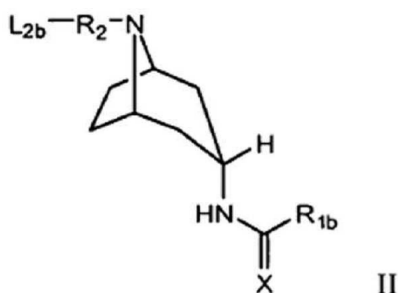
(54) 발명의 명칭 트로판 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I 또는 II 에 따른 화합물, 이의 약제학적 조성물, 및 그의 사용 방법:



또는



상기 식에서, R₁, R_{1b}, R₂, L₁, 및 L₂ 및 L_{2b} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

아난드, 니일 쿠마르

미국 94010 캘리포니아 버링게임 #303 엘 카미노 리얼 977

아르칼라스, 아틀린

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 노오쓰 스프루스 애브뉴 129

백, 태-곤

미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 알바코레 레인 124

블라제이, 찰스 엠.

미국 94031 캘리포니아 샌프란시스코 란달 스트리트 171

보울즈, 오웬 조셉

미국 94044 캘리포니아 퍼시픽카 마노르 드라이브 468 아파트먼트 디3

버르, 크리스 에이.

미국 94061 캘리포니아 레드우드 씨티 벨몬트 애브뉴 355

버스제니어스, 조르그

미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 보니타 레인 223

코스타조, 시모나

미국 94022 캘리포니아 로스 알토스 노쓰 엘 몬테 애브뉴 215

쿠르티스, 제프리 키모

미국 94960 캘리포니아 산 안셀모 레드우드 로드 310

데피나, 스티븐 찰스

미국 94010 캘리포니아 버링게임 #6 플로리분다 애브뉴 1232

두벤코, 라리사

미국 94121 캘리포니아 샌프란시스코 46 애브뉴 584

케네티, 아비가일 알.

미국 94601 캘리포니아 오크랜드 이스트 28 스트리트 2417

김, 앤지 인영

미국 94404 캘리포니아 산 마테오 쇼알 드라이브 928

라라, 캐서린

미국 94403 캘리포니아 산 마테오 #211 카사 데 캄포 3133

마, 성훈

미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 스프루언스 레인 802

마날로, 장-클레어 리문

미국 94015 캘리포니아 달리 시티 칼란 블러바드 4159

페토, 크사바 제이.

미국 94502 캘리포니아 알라메다 크리스텐센 코트 9

티상, 티스제 에이치.

미국 94530 캘리포니아 엘 세리토 켄트 드라이브 8367

왕, 룡첵

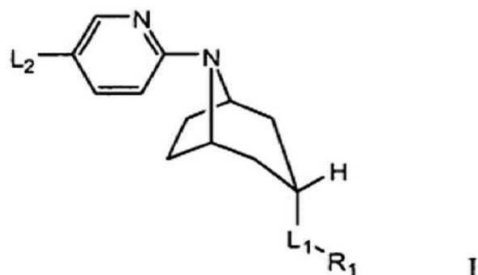
미국 94306 캘리포니아 팔로알토 월키에 웨이 4294 아파트먼트 엘

명세서

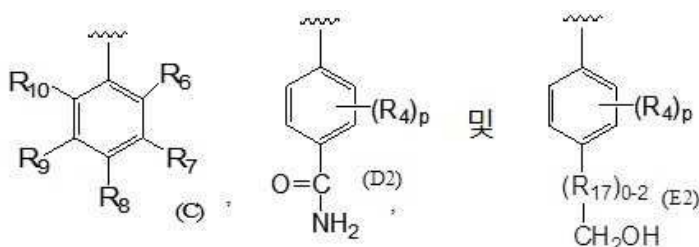
청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:



상기 식에서,



R₁은 로부터 선택되고;

R₃는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; 알콕시; 디알킬아미노알킬; 아릴알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬 또는 아릴로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 알케닐; 알키닐; 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

R₄, R₇, R₈ 및 R₉ 각각은 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설포닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설포닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 할로젠; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-CH₃; -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬; 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴아미노; 및 -OCF₃로부터 선택되고;

R₆ 및 R₁₀ 각각은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; 알킬티오; 알케닐; 알키닐; 히드록시알키닐; 할로젠; 히드록시알킬; 디히드록시알킬; 아미노(이미노)알킬; -C(O)-NH₂; -N(H)C(O)알킬; 알킬아미노알킬; 알킬아미노알킬아미노; 아미노알킬아미노; 아릴알킬아미노; 헤테로시클로알킬; 디알킬아미노알킬;

1 내지 8개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노; 디알킬아미노; 알콕시알킬아미노; -N(H)알킬헤테로시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노; 시클로알킬알킬아미노; -OH, 알킬, -CF₃ 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬아미노; -OH 또는 -NH₂로 치환되거나 치환되지 않은 -N(H)시클로알킬; -NH₂; -N(H)-헤테로아릴; 알콕시, 헤테로시클로알킬알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 -N(H)-아릴; 알킬설폰닐알킬아미노; 및 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R₁₆은 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; -OH, -NH₂, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2, 또는 3개의 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 젬(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -(CH₂)_nC(O)NH-, -(CH₂)_nNHC(O)-, -(CH₂)_mNH-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mC(O)-, -(CH₂)_mO-, 및 -(CH₂)_mNH-(CH₂)_n-로부터 선택되고;

L₂는 -C(O)-NH-R₃, -CN, -C(O)-N(CH₃)-OCH₃, 또는 -C(O)-R₃이고;

n은 0 또는 1이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 여기서,

각각의 알킬기는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 크기 1 내지 12개의 탄소의 (C₁-C₁₂)알킬이고;

각각의 알케닐기는 독립적으로 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 불포화 2가 기이고, 이중결합 불포화로서, 존재하는 불포화는 적어도 하나의 이중결합을 포함하고;

각각의 알키닐기는 독립적으로 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 불포화 2가 기이고, 삼중결합 불포화로서, 존재하는 불포화는 적어도 하나의 삼중결합을 포함하고;

각각의 알콕시기는 독립적으로 -O-알킬로서, 알킬은 상기 정의된 바와 같고;

각각의 아릴기는 독립적으로 1가의 6-원 내지 14-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 단일환 고리는 방향족이고, 다중환 고리 중의 적어도 하나의 고리는 방향족이고;

각각의 아릴알킬기는 아릴 부분이 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌을 통해 모 구조에 부착된 잔기로서, 여기서 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌의 알킬 부분은 1 내지 10개의 탄소일 수 있고;

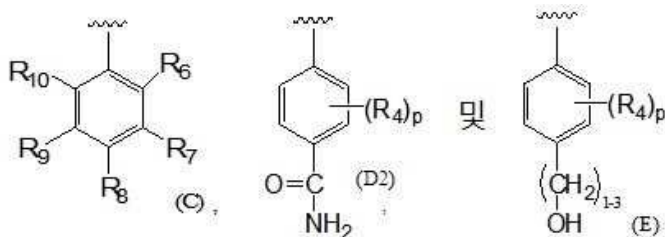
각각의 시클로알킬기는 독립적으로 3 내지 14개의 탄소원자 포함 비방향족 단일환 또는 다중환 고리계이고;

각각의 헤테로시클로알킬기는 독립적으로 4- 내지 12-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 적어도 하나의 고리는 O, S, N, 및 P로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 방향족 고리는 없고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 5- 내지 12-원의, 단일환 방향족 또는 이중환 고리계로서, 여기서 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 단일환 고리 및 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 헤테로원자(들)을 함유하고, 헤테로원자를 함유하는 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 융합, 브릿지, 및 스피로 부분 또한 포함된다.

청구항 2

제 1항에 있어서,



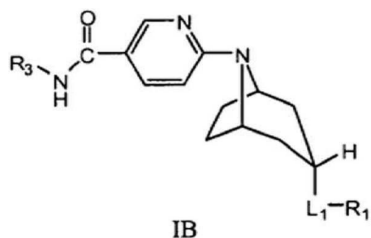
R₁이 (C), (D2), 및 (E)로부터 선택되고;

L₁이 -NHC(O)-, -NHSO₂-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -C(O)-, -(CH₂)_nC(O)NH-, -(CH₂)_nNHC(O)-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mC(O)-, -(CH₂)_mO-, 및 -(CH₂)_nNH-로부터 선택되고;

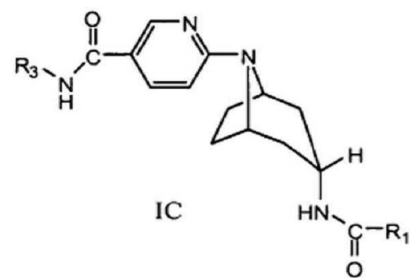
L₂가 -C(O)-NH-R₃, -CN 또는 -C(O)-R₃인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 3

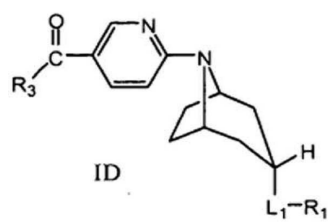
제 1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:



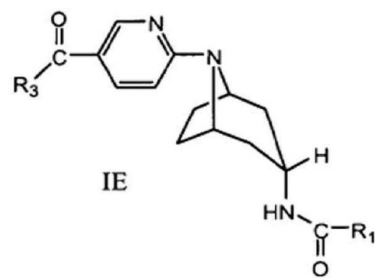
또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염;



또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염;



또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염; 및

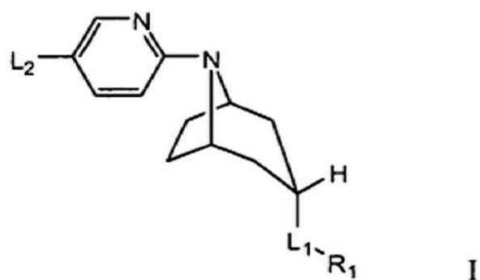


또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로서,

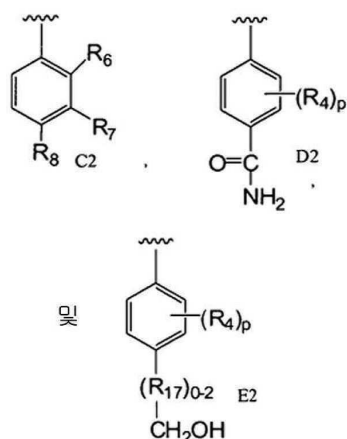
상기 식에서, R₁, R₃ 및 L₁은 제 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 4

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:



상기 식에서,



R₁은

로부터 선택되고;

R₃는 CF₃; 시클로프로필; 시클로부틸; 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실; 시클로프로필메틸; N-프로필; 3-메틸부틸; (1S)-2-히드록시-1-메틸에틸; (2S)-2-히드록시프로필; 메톡시에틸; 에톡시에틸; 메틸페닐; 페닐; 디메틸페닐; 메톡시페닐; 디메틸아미노에틸; 디메틸아미노프로필; 디에틸아미노에틸; 디에틸아미노프로필; 시클로펜틸; 할로페닐; 페닐메틸; 페닐에틸의 에틸 위치에서 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 페닐에틸; 페닐프로필; 페닐피페리디닐; 디에틸아미노에틸옥시페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시페닐에틸; 피롤리디닐페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시-2-플루오로페닐에틸; 메톡시, 할로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 페닐(C₁-C₃)알킬의 페닐 위치에서 치환되거나 치환되지 않은 페닐(C₁-C₃)알킬; 메틸페닐(C₁-C₄)알킬 (여기서, 메틸페닐(C₁-C₄)알킬의 (C₁-C₄)알킬 부분은 -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ 또는 -C(O)NHCH₂CH₃로 치환되거나 치환되지 않음); 티에닐메틸; 푸라닐메틸; 피리디닐에틸; 피리디닐메틸; 메틸피라지닐메틸; 메틸; 에틸; 메틸프로필; 2-메틸프로필; 2,3-디히드록시프로필; (1S)-1-메틸프로필; (1S)-1,2-디메틸프로필; (1R)-1,2-디메틸프로필; 메틸옥시프로필; 에틸옥시프로필; (1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸; 1,3-벤조디옥솔릴; 1,3-벤조디옥솔릴메틸; N-프로프-2-인-1-일; N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]; N-[2-(에틸티오)에틸]; (1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸; 6-클로로피리디닐메틸; 2-클로로-6-플루오로페닐메틸; 메틸티오에틸; N-부틸; 1-메틸에틸옥시에틸; 1-메틸에틸옥시프로필; 4,4-비스메틸옥시부틸; 메틸피라지닐메틸; 프로필옥시프로필; 트리플루오로메틸옥시페닐메틸; 메틸옥시페닐에틸; (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸; 페닐메틸피롤리디닐; 옥소피롤리디닐프로필; 피롤리디닐에틸; 메틸피롤리디닐에틸; 에틸피롤리디닐메틸; N-(1R,2R,4S)-비스클로[2.2.1]헵트-2-일; 3,3-디메틸부틸; 에틸옥시페닐메틸; 페닐메틸피페리디닐; 에톡시카르보닐피페리디닐; 트리플루오로메틸페닐메틸; 이미다졸릴프로필; (3R)-피롤리딘-3-일; 모르폴리닐에틸; 모르폴리닐프로필; 피페리디닐에틸; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피롤리디닐메틸; 1-메틸에틸피롤리디닐; 에틸피롤리디닐; 메틸피롤리디닐; 메틸에틸피페리디닐; 메틸피페리디닐; 에틸피페리디닐; 에틸아제티디닐; 아제티디닐; 메틸아제티디닐; 1-메틸에틸아제티디닐; 메틸피페라지닐페닐메틸; 피페라지닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐; 메틸피페리디닐페닐; 1 내지 4개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐페닐(C₁-C₃)알킬; 메틸피페라지닐페닐(할로)메틸; 메틸피페리디닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐에틸; 2-메틸프로필피페라지닐페닐메틸; 모르폴리닐페닐메틸; 피페라지닐피리디닐에틸; -CH(CH₃)C(O)-NH₂; 디메틸아미노에틸옥시페닐; 이소프로필; 1 내지 7개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은

(C₁-C₅)알킬; -OH; -NH₂; 1 내지 2개의 히드록실 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실(C₁-C₅)알킬; 할로로 치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노에틸; 모르폴리닐에틸; 페닐피페라지닐에틸; 및 메틸피페라지닐에틸로부터 선택되고;

각각의 R₄는, 존재할 때, 할로; 1-에틸프로필아미노; 메틸; 에틸; 히드록실, 시클로부틸아미노, 1-메틸프로필옥시, 메톡시에톡시, -CF₃, 피페리딘 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실아미노; 모르폴리닐아미노; 디메틸아미노부틸; 메틸에틸아미노프로필; 메틸에틸아미노프로필아미노; 시클로펜틸아미노; 피페리딘아미노; 메틸에틸아미노; 에틸아미노; 2-메틸프로필아미노; 테트라히드로피라닐아미노; 에틸피페리딘아미노; 2,2-디메틸프로필아미노; 피롤리딘아미노; 1-메틸프로필아미노; 2-메틸프로필아미노; 아미노; 1,1-디메틸에틸아미노; 테트라히드로피라닐메틸아미노; 메틸설포닐로 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘아미노; 메톡시 및 디메틸아미노에틸옥시로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노; 메틸설포닐에틸아미노; 메톡시에틸아미노; 모르폴리닐에틸옥시; -N(H)C(O)CH₃; 시클로부틸아미노; 메톡시; 시클로부틸옥시; 시클로부틸아미노; 피리디닐아미노; 에틸아미노; 1-메틸시클로프로필에틸아미노; 메틸에틸옥시에틸아미노; 부틸아미노; 피페리딘; 펜틸아미노; 아제티닐; 1,2-디메틸프로필아미노; 1-메틸에틸프로필아미노; 프로필아미노; 1-시클로프로필프로필아미노; 1-프로필부틸아미노; 1-시클로프로필에틸아미노; 디시클로프로필메틸아미노; 1,2,2-트리메틸프로필아미노; 테트라히드로푸라닐아미노; 1 내지 7개의 할로로부터 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬아미노; 모르폴리닐에틸옥시; 및 시클로프로필메틸아미노로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 할로겐; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로겐, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로겐, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 할로겐, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-CH₃; -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬; 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴아미노; 및 -OCF₃로부터 선택되고;

R₆는 수소; 히드록시, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₄)알킬; 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₄)알킬; 및 할로로부터 선택되고;

R₇은 수소; -OH; -O(C₁-C₃)알킬; -S(C₁-C₃)알킬; -N(H)(C₁-C₃)알킬; 히드록실, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 치환되거나 치환되지 않은 (C₅-C₆)시클로알킬아미노; -C(O)NH₂; 및 -O-C(O)NH₂로부터 선택되고;

R₈은 수소, -O(C₁-C₃)알킬, -O-C(O)NH₂, 및 -C(=NH)-NH₂로부터 선택되고;

L₁은 -N(H)C(O)-이고;

L₂는 -C(O)-NH-R₃ 또는 -C(O)-R₃이고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고,

여기서, 달리 정의되지 않는 한,

각각의 알킬기는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 크기 1 내지 12개의 탄소의 (C₁-C₁₂)알킬이고;

각각의 알콕시기는 독립적으로 -O-알킬로서, 알킬은 상기 정의된 바와 같고;

각각의 아릴기는 독립적으로 1가의 6-원 내지 14-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 단일환 고리는 방향족이고, 다중환 고리 중의 적어도 하나의 고리는 방향족이고;

각각의 시클로알킬기는 독립적으로 3 내지 14개의 탄소원자 포함 비방향족 단일환 또는 다중환 고리계이고;

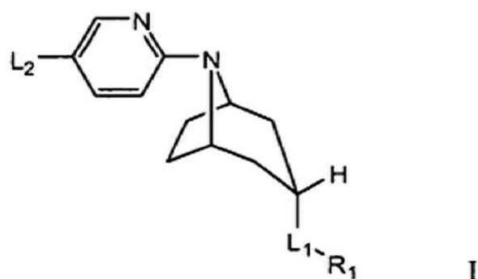
각각의 헤테로시클로알킬기는 독립적으로 4- 내지 12-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 적어도 하나의 고리는 O, S, N, 및 P로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 방향족 고리는 없고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 5- 내지 12-원의, 단일환 방향족 또는 이중환 고리계로서, 여기서 이중환 고

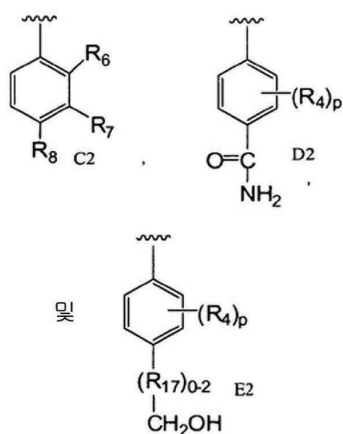
리계 중 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 단일환 고리 및 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 헤테로원자(들)을 함유하고, 헤테로원자를 함유하는 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 융합, 브릿지, 및 스피로 부분 또한 포함된다.

청구항 5

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:



상기 식에서,



R₁은

로부터 선택되고;

R₃는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; 알콕시; 디에틸아미노에톡시; 에틸메틸아미노에톡시; 디메틸아미노에톡시; 아릴알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 시클로펜틸; 아릴알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 시클로부틸; 아릴알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 시클로프로필; 할로젠, 알킬, 알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 알킬 또는 페닐로 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘; 알킬 또는 페닐로 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리딘; 알킬 또는 페닐로 치환되거나 치환되지 않은 아제티딘 및 피페리딘; 알케닐; 알키닐; 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴리딘 및 피페리딘으로부터 선택된 헤테로시클로알킬 (여기서, 상기 헤테로시클로알킬은 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 치환되거나 치환되지 않음); 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R₄는, 존재할 때, 메틸, 1-메틸에틸아미노, 에틸아미노, 1-에틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노, (2,2-디메틸프로필)아미노, (2-아미노에틸)아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 1-메틸프로필아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노, 1-프로필부틸아미노, 프로필아미노, 1,2-디메틸프로필아미노, (3,3,3-트리플루오로프로필)아미노, (2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노, 부틸아미노, 1,2,2-트리메틸프로필아미노, 1-[(메틸옥시)메틸]프로필아미노, 1-메틸에틸옥시에틸아미노, 1-메틸프로필아미노, 펜타아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 부틸아미노, 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, (1S)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-시클로프로필에틸아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-에틸-2-메틸프로필아미노, 및 3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필아미노로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 할로젠; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로

치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-CH₃; -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬; 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴아미노; 및 -OCF₃로부터 선택되고;

R₆는 수소; 히드록시, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₄)알킬; 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₄)알킬; 및 할로로부터 선택되고;

R₇은 수소; -OH; -O(C₁-C₃)알킬; -S(C₁-C₃)알킬; -N(H)(C₁-C₃)알킬; 히드록실, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 치환되거나 치환되지 않은 (C₅-C₆)시클로알킬아미노; -C(O)NH₂; 및 -O-C(O)NH₂로부터 선택되고;

R₈은 수소, -O(C₁-C₃)알킬, -O-C(O)NH₂, 및 -C(=NH)-NH₂로부터 선택되고;

L₁은 -N(H)C(O)-이고;

L₂는 -C(O)-NH-R₃ 또는 -C(O)-R₃이고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고,

여기서, 달리 정의되지 않는 한,

각각의 알킬기는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 크기 1 내지 12개의 탄소의 (C₁-C₁₂)알킬이고;

각각의 알케닐기는 독립적으로 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 불포화 2가 기이고, 이중결합 불포화로서, 존재하는 불포화는 적어도 하나의 이중결합을 포함하고;

각각의 알킬닐기는 독립적으로 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 불포화 2가 기이고, 삼중결합 불포화로서, 존재하는 불포화는 적어도 하나의 삼중결합을 포함하고;

각각의 알콕시기는 독립적으로 -O-알킬로서, 알킬은 상기 정의된 바와 같고;

각각의 아릴기는 독립적으로 1가의 6-원 내지 14-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 단일환 고리는 방향족이고, 다중환 고리 중의 적어도 하나의 고리는 방향족이고;

각각의 아릴알킬기는 아릴 부분이 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알킬닐렌을 통해 모 구조에 부착된 잔기로서, 여기서 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알킬닐렌의 알킬 부분은 1 내지 10개의 탄소일 수 있고;

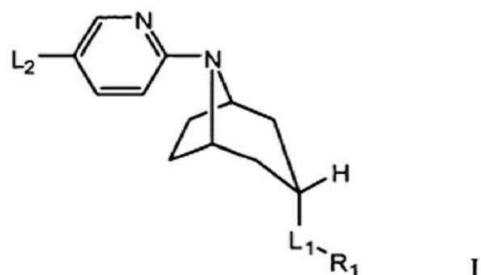
각각의 시클로알킬기는 독립적으로 3 내지 14개의 탄소원자 포함 비방향족 단일환 또는 다중환 고리계이고;

각각의 헤테로시클로알킬기는 독립적으로 4- 내지 12-원 단일환 또는 다중환 고리로서, 여기서 적어도 하나의 고리는 O, S, N, 및 P로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 방향족 고리는 없고;

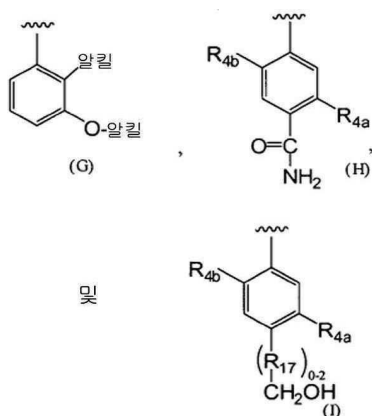
각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 5- 내지 12-원의, 단일환 방향족 또는 이중환 고리계로서, 여기서 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 단일환 고리 및 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 헤테로원자(들)을 함유하고, 헤테로원자를 함유하는 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 융합, 브릿지, 및 스피로 부분 또한 포함된다.

청구항 6

제 1항에 있어서, 하기 화학식I을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:



상기 식에서,



R₁은 로부터 선택되고;

여기서 R_{4a}는 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설포닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설포닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R_{4b}는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R₁₆은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; -OH, -NH₂, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 겐(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

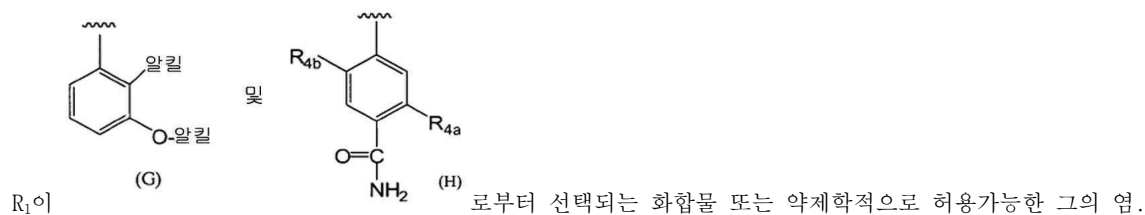
R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -NHC(O)-, -NHSO₂-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -C(O)-, -(CH₂)C(O)NH-, -(CH₂)NHC(O)-, -(CH₂)NH-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)NHSO₂-, -(CH₂)C(O)-, -(CH₂)O-, 및 -NH-(CH₂)-로부터 선택되고;

L₂는 -C(O)-NH-시클로프로필이다.

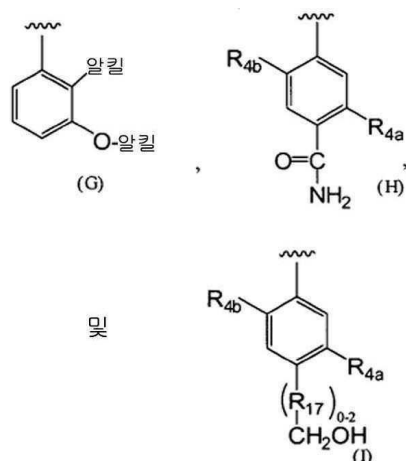
청구항 7

제 6항에 있어서,



청구항 8

제 1항에 있어서, R_1 이 하기로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:



상기 식에서,

R_{4a} 는 수소, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-N(H)R_{16}$, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, $-O-C(O)-NH_2$, 아미노(이미노)알킬, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ 알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 디알킬아미노, $-N(H)$ 알킬헤테로시클로알킬, 알킬설폰헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, $-NH_2$, $-O$ -알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설폰닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 $-N(H)$ 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

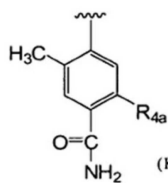
R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R_{16} 은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; $-OH$, $-NH_2$, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 $-CF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬; 시클로알킬알킬; $-OH$ 또는 $-NH_2$ 로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 켄(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

R_{17} 은, 존재할 때, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이다.

청구항 9

제 1항에 있어서,



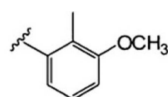
R₁이 (K) 이고;

여기서 R_{4a}는 -N(H)R₁₆, -OR₁₆, 및 -SR₁₆로부터 선택되고;

R₁₆은 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬; -OH, -NH₂, -CH₃ 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 아릴; 헤테로아릴; 겜(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 10

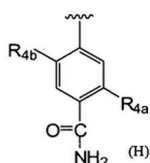
제 1항에 있어서,



R₁이 인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

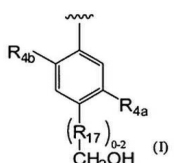
청구항 11

제 1항에 있어서,



R₁이

또는



(I) 이고;

여기서 R_{4a}는 1 내지 8개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노이고;

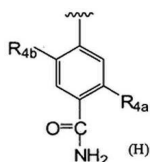
R_{4b}는 H; 할로겐; 및 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -N(H)C(O)-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

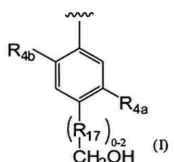
청구항 12

제 1항에 있어서,



R₁이

또는



(I) 이고;

여기서 R_{4a}는 1-메틸에틸아미노, 에틸아미노, 1-에틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노, (2,2-디메틸프로필)아미노, (2-아미노에틸)아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 1-메틸프로필아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노, 1-프로필부틸아미노, 프로필아미노, 1,2-디메틸프로필아미노, (3,3,3-트리플루오로프로필)아미노, (2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노, 부틸아미노, 1,2,2-트리메틸프로필아미노, 1-[(메틸옥시)메틸]프로필아미노, 1-메틸에틸옥시에틸아미노, 1-메틸프로필아미노, 펜틸아미노,

(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 부틸아미노, 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, (1S)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-시클로프로필에틸아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-에틸-2-메틸프로필아미노, 또는 3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필아미노이고;

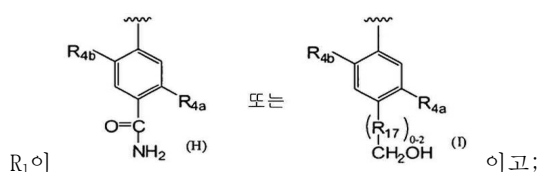
R_{4b}는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -N(H)C(O)-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 13

제 1항에 있어서,



여기서 R_{4a}는 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬아미노이고;

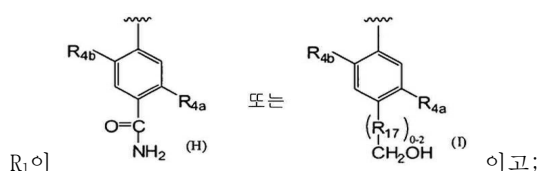
R_{4b}는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -N(H)C(O)-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 14

제 1항에 있어서,



여기서 R_{4a}는 테트라히드로푸란-3-일아미노, 피페리딘-4-일아미노, 테트라히드로-2H-피란-4-일아미노, (1-에틸 피페리딘-4-일)아미노, (테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노, 피롤리딘-3-일아미노, (피페리딘-3-일메틸)아미노, (피롤리딘-3-일메틸)아미노, (3R)-테트라히드로푸란-3-일아미노, 아제티딘-1-일, 피페리딘-1-일아미노, 또는 (3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노이고;

R_{4b}는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸로부터 선택되고;

R₁₇은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)-이고;

L₁은 -N(H)C(O)-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 15

제 1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화합물 중의 하나로부터 선택되는 화합물:

명칭
N-시글로프로필-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-(메틸옥시)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-모르폴린-4-일)에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일)에틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-시글로펜틸-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(4-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(2-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(푸란-2-일)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-메틸프로필)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-(메틸옥시)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(메틸옥시)프로필]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-프로프-2-인-1-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(3,4-비스(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N-[2-(에틸티오)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[(6-클로로피리딘-3-일)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2-클로로-6-플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(메틸티오)에틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-부틸-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(3-모르폴린-4-일프로필)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피리딘-4-일에틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[2-((1-메틸에틸)옥시)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[4,4-비스(메틸옥시)부틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-엔도-(프로필옥시)프로필]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(3,5-비스(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(시클로프로필메틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2,4-비스(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N-[(4-프로모페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3S)-1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[3-(디에틸아미노)프로필]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[3-[(1-메틸에틸)옥시]프로필]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-프로필피리딘-3-카르복사미드
N-[2-(디에틸아미노)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드
N-(3-메틸부틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(3-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(3-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피페리딘-1-일에틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2-(메틸옥시)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([3-(메틸옥시)페닐]메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(3,3-디메틸부틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-([2,3-비스(메틸옥시)페닐]메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-([2-(메틸옥시)페닐]메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]피리딘-3-카르복사미드;
에틸 4-([6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일]카르보닐)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트;
6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-티에닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-시클로부틸-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[3-(메틸옥시)프로필]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[3-(디메틸아미노)프로필]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드;
N-(3,5-디메틸페닐)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-1,3-벤조디옥솔-5-일-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(3-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(3-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드;
N-(3-클로로페닐)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(4-플루오로페닐)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S)-1-(3-(메틸옥시)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((4-프로판-4-일)페닐)메틸피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((3R)-피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-3-일피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-4-일피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피롤리딘-3-일메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드;

명칭
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-(1-메틸에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-시클로헥실-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-메틸-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-에틸-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1S)-1,2-디메틸프로필]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1R)-1,2-디메틸프로필]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-아제티딘-3-일-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(메틸옥시)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1R)-1-[4-(메틸옥시)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1R)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐프로필]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1S)-1-[4-클로로페닐]에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N-((1S)-1-(2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((2-클로로-3,6-디플루오로페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((4-((2-(디에틸아미노)에틸)옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((1S)-2-아미노-1-메틸-2-옥소에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((3-((2-(디에틸아미노)에틸)옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((4-플루오로-3-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((2-클로로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((2,4,6-트리플루오로페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-((2,6-디플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((2-클로로-6-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-1-(4-클로로페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((4-피롤리딘-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((2,3,6-트리플루오로페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-((2-플루오로-6-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N-[[4-플루오로-2-(메틸옥시)페닐]메틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-[[3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(8-[5-(((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메틸)아미노)카르보닐]피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[(1S)-1-(4-[[2-(디에틸아미노)에틸]옥시]-2-플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드;
N-(4-[[2-(디에틸아미노)에틸]옥시]페닐)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-히드록시-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(8-[5-(히드라지노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-3-(메틸옥시)벤즈아미드;
N-[(1S)-1-(4-[[2-(디에틸아미노)에틸]옥시]페닐)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(4-피페라진-1-일)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드;
N-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(1-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-메틸프로필]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((3R)-1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((3S)-1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드;
N-(2,3-디히드록시프로필)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((1S)-2-히드록시-1-메틸에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-((2S)-2-히드록시프로필)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-(2-히드록시에틸)-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-[8-(5-(((3R)-피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-[8-(5-(((3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-[8-(5-(((3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-[8-(5-(((3R)-1-에틸피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
5-((1-에틸프로필)아미노)-2-메틸-N-[8-(5-(((3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-[8-(5-(((3S)-피페리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
5-((1-에틸프로필)아미노)-2-메틸-N-[8-(5-(((3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2,3-디메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-(3-엔도-(((3-히드록시-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;

명칭
6-(3-엔도-(((3-아미노-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-메틸-N1-[8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
2-메틸-N-[8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,3-디카르복사미드;
3-메틸-4-(((8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)아미노)카르보닐)페닐 카바메이트;
2-메틸-3-(((8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)아미노)카르보닐)페닐 카바메이트;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[8-(5-(((피리딘-3-일메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((5-메틸피라진-2-일)메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N-[8-(5-(((5-메틸피라진-2-일)메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(아미노(아미노)메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3,4-비스(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((3-(메틸옥시)-2-프로필페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-브로모-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;

명칭
6-[3-엔도-(((2-아이오도-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
2,6-디메틸-N1-[8-(5-(((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-((시클로펜틸아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((2-(디메틸아미노)에틸)옥시)-4-(메틸옥시)페닐)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-((시클로펜틸아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-((시클로펜틸아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-((4-트랜스-히드록시시클로헥실)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((4-트랜스-히드록시시클로헥실)아미노)-N4-[8-(5-(((1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((시클로프로필메틸)아미노)-N4-[8-(5-((메틸(메틸옥시)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-((시클로펜틸아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-((시클로프로필메틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-((시클로프로필메틸)아미노)-N4-[8-(5-(((3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
5-(((1-에틸프로필)아미노)-N-[8-(5-(((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-플루오로-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-클로로-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-아미노-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[8-(5-(아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(히드록시메틸)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(4-히드록시부트-1-인-1-일)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

명칭
N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[[2-(메틸옥시)에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[[2-(모르폴린-4-일)에틸]옥시벤젠-1,4-디카르복실레이트;
N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[[4-(히드록시시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-(아세틸아미노)-N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[[2-(메틸설포닐)에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-(시클로부틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-{8-[5-(((3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-{3-엔도-[[3-(히드록시-2-메틸페닐)카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
2-(메틸옥시)-N4-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-{3-엔도-[[2-(메틸-3-(메틸아미노)페닐)카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-{3-엔도-[[3-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
6-{3-엔도-[[2-(메틸-3-(메틸티오)페닐)카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드;
2-(시클로부틸옥시)-N4-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-메틸-3-(메틸옥시)-N-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-(시클로부틸아미노)-N4-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[[3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-{8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-(페닐아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
2-[[[시글로프로필메틸]아미노]-N4-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(피리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[[[1-(메틸셀로닐)피페리딘-4-일]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
3-(메틸아미노)-2,5-디메틸-N1-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[[[4-히드록시시클로헥실]아미노]-N4-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[[[2-(메틸셀로닐)에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
6-{3-엔도-[[[3-[[[4-히드록시시클로헥실]아미노]페닐]카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-일]카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디글로로-N-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-{5-[[[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-{5-[[[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(3R)-1-메틸에틸]피롤리딘-3-일]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-(8-{5-[[[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-{5-[[[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-[5-(((3S)-1-에틸피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-[5-(((3S)-1-에틸피페리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((3S)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((3S)-1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-[5-(((3R)-1-에틸피롤리딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-[5-(((1-에틸아제티딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((1-(1-메틸에틸)아제티딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2,5-디메틸-N-[8-[5-(((1-메틸아제티딘-3-일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
메틸 (2S)-[[(6-[3-엔도-[[[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일)카르보닐]아미노][4-(메틸옥시)페닐]에탄노에이트;
N-[(1S)-2-아미노-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸]-6-[3-엔도-[[[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1S)-2-(메틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸]-6-[3-엔도-[[[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[(1S)-2-(에틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸]-6-[3-엔도-[[[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N4-[8-[5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[2-모르폴린-4-일에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[3-[[2-(디메틸아미노)에틸]옥시]-4-(메틸옥시)페닐]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-아미노시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N-[1-(2-플루오로-4-피페리딘-4-일페닐)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
N-[1-(2,6-디플루오로-4-피페리딘-4-일페닐)에틸]-6-[3-엔도-(((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-[3-((1-메틸에틸)아미노)프로필]-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(4-히드록시부틸)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(4-(디메틸아미노)부틸)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((2-(3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;
6-[3-엔도-(((4-(1,2-디히드록시에틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-3-(메틸옥시)벤즈아미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로헥실아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로펜틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[6-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(에틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-메틸부타노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-프로파노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸피페리딘-4-일)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피롤리딘-3-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(4,4,4-트리플루오로부타노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(페닐아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-아미노에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(2-메틸프로파노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(피롤리딘-3-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N4-[8-(5-부타노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(페닐메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3-[(2-(디메틸아미노)에틸)옥시]-4-(메틸옥시)페닐]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-(시클로헥실카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-(시클로부틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-아미노벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-프로필부틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-아제티딘-1-일벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-브로모벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1,2-디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-플루오로벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(부틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-1-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-[(메틸옥시)메틸]프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1S)-1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-(펜틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-클로로-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
2-(시클로펜틸아미노)-N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-메틸-5-[(3S)-테트라하드로구란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-(부틸아미노)-N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-((2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((1S)-1-메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-플루오로벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((1R)-1-메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((1S)-1,2-디메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N4-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(((1R)-1,2-디메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-5-[(1-에틸-2-메틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-메틸-5-(((1R)-1-메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-5-[(1-시클로프로필에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-5-[(1-시클로프로필프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[[[(1R)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[[[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
2-브로모-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[[[디시클로프로필메틸]아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];
5-(시클로펜틸아미노)-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-(트리플루오로메틸)프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
5-[(시클로펜틸메틸)아미노]-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];
5-(시클로부틸아미노)-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[[[(1S)-1-메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-(1-에틸프로필)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1,4-디카르복사미드];
2-브로모-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[[[(1R)-1-메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
2-브로모-N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드];
N-[8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드];

명칭
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5- [(시클로프로필메틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-5-(시클로펜틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(2- 메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(3,3,3- 트리플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5- (프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-(1- 메틸시클로프로필)에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(2,2- 디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1R)- 1,2-디메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2-플루오로-1- (플루오르메틸)에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5- (프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1R)-1- 메틸프로필]아미노]-2-(트리플루오르메틸)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(3,3,3- 트리플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-브로모-5-(시클로부틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일)피리딘-2-일]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-히드록시-4-메틸펜타노일)피리딘-2-일]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-페닐프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-히드록시-3-페닐프로파노일)피리딘-2-일]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(4-메틸펜타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드;

명칭
N4-[8-(5-(3-시클로헥실프로파노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2- [(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;
5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸-N-(8-(5-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-피페리딘-4-일프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(N,N-디메틸-베타-알라닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-(메틸옥시)프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-(에틸옥시)프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-[N-(4-플루오로페닐)-베타-알라닐]피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-모르폴린-4-일프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-피롤리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-(4-페닐피페라진-1-일)프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-[8-(5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(3-피페리딘-1-일아세틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드; 및
2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드;
및 상기 임의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

하기로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:

6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-({4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}메틸)피리딘-3-카르복사미드;

6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-({4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)피리딘-3-카르복사미드;

6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-페닐피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드;

6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(6-피페라진-1-일피리딘-3-일)에틸]피리딘-3-카르복사미드;

N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드;

(2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에탄산;

N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3-([2-(디메틸아미노)에틸]옥시)페닐)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드; 및

N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-({4-(메틸옥시)-3-[(2-모르폴린-4-일 에틸)옥시]페닐}아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드.

청구항 17

제 1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염:

5-아미노-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2,2-디플루오로-1-메틸에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;

2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

5-아미노-2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드;

2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-(2-메틸프로필)벤젠-1,4-디카르복사미드;

2-클로로-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-3-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-(메틸옥시)벤젠-1,4-디카르복사미드;

5-브로모-3-클로로-N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(메틸옥시)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

3-클로로-N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-메틸-2-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}티오펜-2,5-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(에틸아미노)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-메틸프로필)옥시]벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-에틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드;

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-에틸-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드; 및

N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(2-(메틸옥시)

에틸]옥시}벤젠-1,4-디카르복사미드.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 특정 트로판 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 HSP90 억제제로서 유용한 특정 트로판화합물에 관한 것이다.

배경 기술

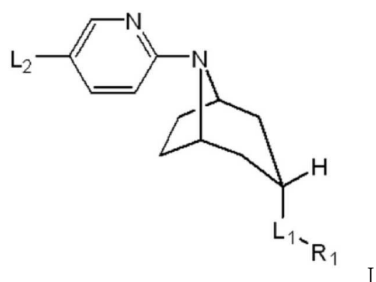
[0002] HSP90(열충격단백질(heat shock protein) 90)은 가장 풍부한세포 단백질 중의 하나이다. 인간 게놈에는 적어도 4개의 HSP90족 구성원인 스트레스-유도성(stress-inducible) HSP90(HSP90 α 또는HSP90AA1), 구성 세포질(constitutive cytosolic) HSP90 β (HSP90AB1), 소포체-위치(endoplasmic reticulum-localized) GRP94(HSP90B) 및 미토콘드리아(mitochondrial) TRAP1이 있다[2]. HSP90은 3개의 주요 도메인인 N-말단 ATP-결합 도메인, 중심 도메인 및 C-말단 이합체(dimerization) 도메인으로 배열된 약 730개의 아미노산을 함유한다. HSP90은 우선 분자 샤페론으로 작용하여, 많은 불안정한 세포 단백질의 폴딩(folding) 및 안정화를 촉진한다. 일반적으로, HSP90은 HSP70 샤페론 메커니즘과 협력하여 작용하며, 또한 다수의 보조-샤페론(co-chaperone) 단백질을 끌어들이어 그 활성을 조절한다. 100개 이상의 HSP90 기질("클라이언트(client) 단백질")이 본 기술분야에 기술되어왔다. HSP90은 정상 세포에서 총 단백질의 ~1-2%를 차지하며 이 농도는 스트레스 조건 하에서 두 배가 될 수 있는데, 이는 HSP90이 세포 항상성(homeostatis)을 유지하는데 있어서 중요하다는 것을 반영한다.

[0003] HSP90의 발현 및 활성은종양 세포에서 흔히 상향 조절되고, 특히 유방암에서의 불량한예후와 관련되어 있다. 더욱이, 정상 세포에서 발견되는 대부분의 잠재형(latent form)과 비교하여 볼 때, 종양 세포에서의 HSP90은 HSP90 억제에 매우 민감한 상승된ATPase 활성을 갖는 과활성화 상태로존재하는 것으로 보인다. 이 과활성화된 상태는 HSP90 억제제가 정상 조직에는 상대적으로 낮은 영향을 미치면서 종양 세포를선택적으로 표적화할 수 있다는것을 시사한다. 많은 HSP90 클라이언트 단백질들은 다양한 측면의 종양 성장 및 진행에 관련되어 있다. HSP90은 세포 상의 자가 성장(autonomous growth)에 기여하는 많은 암유발(oncogenic) 단백질(예컨대, EGFR 및 ErbB2, B-Raf 및 스테로이드 호르몬 수용체)의 폴딩 및/또는 안정화를 촉진하며, 또한 종양 세포 생존을 촉진하는 다수의단백질(예컨대, IGF-1 수용체, PDK1 및 Akt, RIP, I κ B 및 수르비빈(survivin))을 조절한다. HSP90은 또한 Cdk4, Cdk6 및 사이클린 D, Cdk2, 및 Plk1을 안정화시킴으로써 비정상적인 세포 주기 진행을 촉진할 수 있다. 반대로, HSP90 억제제는 세포 주기 체크포인트 키나아제 Chk1을 하향 조절하고, 종양을 다양한 형태의화학요법에 민감하게 만든다. HSP90 억제는또한 종양혈관신생(tumor angiogenesis)을 약화시킬 수 있는데, 저산소증-유도 인자(HIF-1 α) 및 혈관내피성장인자(VEGF) 수용체 티로신 키나아제가 HSP90 클라이언트이기 때문이다. 세포의운동성(motility), 이동(migration) 및 침윤을 자극하는 수용체 티로신 키나아제 Met는 직접뿐만 아니라 HIF-1 α 의 억제를 통한 HSP90 억제에따라 하향 조절된다. 세포 샤페론으로서의 역할을 제외하고, HSP90 α 는 또한 매트릭스 메탈로프로티나아제 MMP2의 활성화 (및 아마도 안정화)를 통한, 세포외기질 분해 및 종양 세포 침윤에개입되어왔다. HSP90 감소 또는 억제는텔로미어(telomere) 부식(erosion) 및 세포사멸(apoptosis)을 촉진하고, 또한 불안정 변이(metastable mutation)를 확대시킴으로써 외래, 전이성 및 약물 내성 표현형의 발전을 가능케할 수 있다. HSP90은 비폴딩단백질 반응(unfolded protein response, UPR)의 활성화에 개입되어 왔다. UPR의 부전(예를 들어, HSP90의 억제를통함)은 소포체 스트레스 신호 및 세포사멸을 야기한다. 그러므로, HSP90 억제제는 직접적으로 생존 촉진 인자(pro-survival factor)를 직접적으로 표적화함으로써 뿐만 아니라 간접적으로 UPR을 방해함으로써 종양 세포 사멸을 촉진할 수 있다.

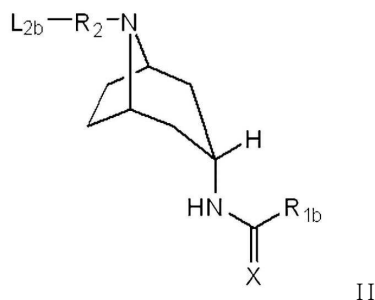
[0004] 따라서, HSP90을 억제할 수 있는 새로운 화합물들이 필요하다.

발명의 요약

[0006] 본 발명의 일 양태는 화학식I 또는 II에 따른 화합물에 관한 것이다:



또는



상기 식에서, R₁, R_{1b}, R₂, L₁ 및 L₂와 L_{2b}는 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 또 다른 양태는 HSP90의 억제가 요구되는 세포를 화학식 I 또는 II에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.

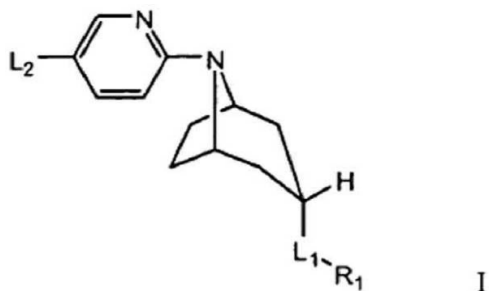
본 발명의 또 다른 양태는 HSP90의 억제가 요구되는 세포를 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 동물에게, 임의로 본 명세서에 개시된 하나 이상의 부가적인 치료제 또는 치료요법과 조합된 화학식 I 또는 II에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, HSP90을 수반하는 본 명세서에 개시된 질병 또는 질환 중 하나를 치료하는 방법에 관한 것이다.

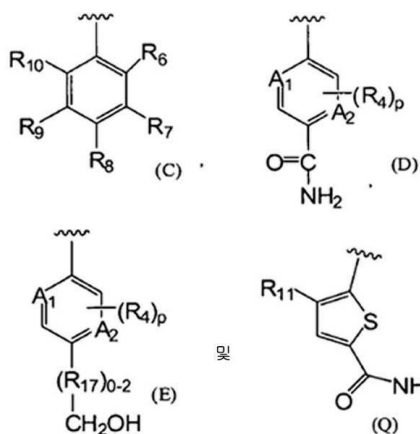
발명의 상세한 설명

본 발명의 많은 다른 양태들이 아래에 기술되어 있으며, 각 양태는 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다. 용어 "양태" 및 "구체예"는 상기 용어 "양태"나 "구체예"가 본 상세한 설명에 나오는 곳에 관계없이 제한하는 것을 의미하지는 않는다. "함유하는" 또는 "~을 특징으로 하는"과 유의어인 본 명세서에 사용된 이행 용어 "포함하는"은 포괄적이거나 개방형(open-ended)인 것으로서, 부가적인 나열되지 않은 성분이나 방법 단계를 제외하는 것은 아니다.

본 발명의 하나의 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0018] 상기 식에서,



[0019] R₁ 은 (C)로부터 선택되고;

[0020] R₃ 는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅ 로 임의 치환된 알킬; 알콕시; 디알킬아미노알킬; 아릴알콕시; 알킬로 임의 치환된 시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬 또는 아릴로 임의 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알케닐; 알키닐; 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 임의 치환된 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0021] R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₁ 각각은 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설폰닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] R₅ 는 할로젠; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 (알킬로 임의 치환된) 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-CH₃; -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬; 할로젠으로 임의 치환된 헤테로아릴아미노; 및 -OCF₃로부터 선택되고;

[0023] R₆ 및 R₁₀ 각각은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; 알킬티오; 알케닐; 알키닐; 히드록시알키닐; 할로젠; 히드록시알킬; 디히드록시알킬; 아미노(이미노)알킬; -C(O)-NH₂; -N(H)C(O)알킬; 알킬아미노알킬; 알킬아미노알킬아미노; 아미노알킬아미노; 아릴알킬아미노; 헤테로시클로알킬; 디알킬아미노알킬; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬아미노; 디알킬아미노; 알콕시알킬아미노; -N(H)알킬헤테로시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노; 시클로알킬알킬아미노; -OH, 알킬, -CF₃ 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 시클로알킬아미노; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 -N(H)시클로알킬; -NH₂; -N(H)-헤테로아릴; 알콕시, 헤테로시클로알킬알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)-아릴; 알킬설폰닐알킬아미노; 및 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0024] R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 겐(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0025] R₁₇ 은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)- 이고;

[0026] 각각의 A_1 또는 A_2 는 N 또는 C(H) 이고, 여기서, A_1 및 A_2 는 동일 또는 상이할 수 있고, 단, A_1 은, A_1 이 C(H) 일 때만, R_4 로 치환될 수 있고, 단, A_2 는, A_2 가 C(H)일 때만, R_4 로 치환될 수 있고;

[0027] L_1 는 $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHSO_2-$, $-(CH_2)_nC(O)NH-$, $-(CH_2)_nNHC(O)-$, $-(CH_2)_mNH-$, $-(CH_2)_nSO_2NH-$, $-(CH_2)_nNHSO_2-$, $-(CH_2)_mC(O)-$, $-(CH_2)_mO-$, 및 $-(CH_2)_mNH-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되고;

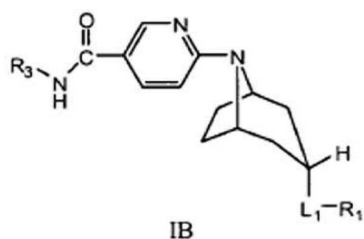
[0028] L_2 는 $-C(O)-NH-R_3$, $-CN$, $-C(O)-N(CH_3)-OCH_3$, 또는 $-C(O)-R_3$ 이고;

[0029] n 은 0 또는 1 이고 ;

[0030] m 은 0, 1 또는 2 이고;

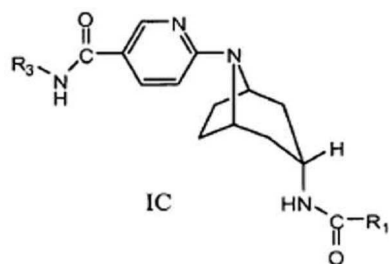
[0031] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0032] 다른 구체예에서, 화학식 I 의 화합물은 화학식 IB 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:



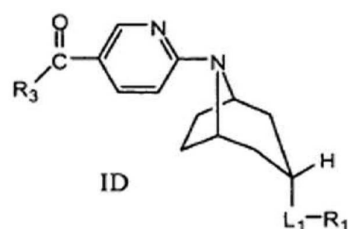
[0033] 상기 식에서, L_1 , R_1 및 R_3 은 화학식 I 에서 정의된바와 같다.

[0035] 다른 구체예에서, 화학식 I 의 화합물은 화학식 IC 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:



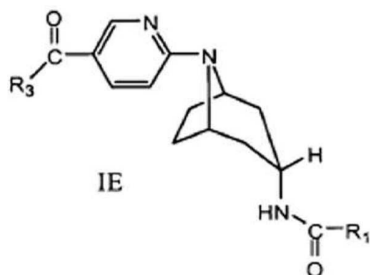
[0036] 상기 식에서, R_1 및 R_3 은 화학식 I 에서 정의된 바와 같다.

[0038] 화학식 I 의 다른 구체예는 화학식 ID 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:



[0039] 상기 식에서, R_1 , R_3 및 L_1 은 화학식 I 에서 정의된바와 같다.

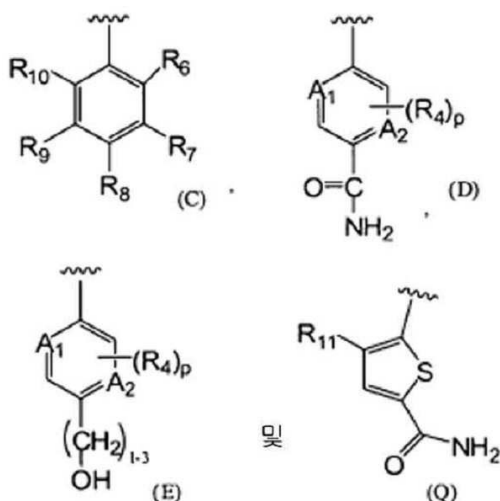
[0041] 화학식 I 의 다른 구체예는 화학식 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:



[0042]
[0043] 상기 식에서, R₁ 및 R₃ 은 화학식 I 에서 정의된 바와 같다.

[0044] 다른 구체예는 상기에서 정의된 화학식I, IB, IC, ID 또는 IE 중의 어떤 하나, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.

[0045] 다른 구체예는 화학식 I 의 화합물또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0046]
[0047] 상기 식에서,

[0048] R₃ 는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅ 로 임의 치환된 알킬; 알콕시; 디알킬아미노알킬; 아릴알콕시 로 임의 치환된 시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬 또는 아릴로 임의 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알케닐; 알키닐; 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 임의 치환된 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고

[0049] R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₁ 각각은 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설폰닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0050] R₅ 는 할로젠; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 (알킬로 임의 치환된) 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-

CH_3 ; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}$; 할로젠으로 임의 치환된 헤테로아릴아미노; 및 $-\text{OCF}_3$ 로부터 선택되고;

[0051] R_6 및 R_{10} 각각은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; 알킬티오; 알케닐; 알키닐; 히드록시알킬닐; 할로젠; 히드록시알킬; 디히드록시알킬; 아미노(이미노)알킬; $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{알킬}$; 알킬아미노알킬; 알킬아미노알킬아미노; 아미노알킬아미노; 아릴알킬아미노; 헤테로시클로알킬; 디알킬아미노알킬; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬아미노; 디알킬아미노; 알콕시알킬아미노; $-\text{N}(\text{H})\text{알킬헤테로시클로알킬}$; 시클로알킬알킬아미노; 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노; 시클로알킬알킬아미노; $-\text{OH}$, 알킬, $-\text{CF}_3$ 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 시클로알킬아미노; $-\text{OH}$ 또는 $-\text{NH}_2$ 로 임의 치환된 $-\text{N}(\text{H})\text{시클로알킬}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{H})\text{-헤테로아릴}$; 알콕시, 헤테로시클로알킬알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 $-\text{N}(\text{H})\text{-아릴}$; 알킬설폰닐알킬아미노; 및 $-\text{N}(\text{H})\text{헤테로시클로알킬}$ 로부터 선택되고;

[0052] R_{16} 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; $-\text{OH}$ 또는 $-\text{NH}_2$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 껌(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0053] 각각의 A_1 또는 A_2 는 $-\text{N}=$ 또는 $-\text{CH}=$ 이고, 여기서, A_1 및 A_2 는 동일 또는 상이할 수 있고;

[0054] L_1 는 $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, 및 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ 로부터 선택되고;

[0055] L_2 는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_3$, $-\text{CN}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3$ 이고;

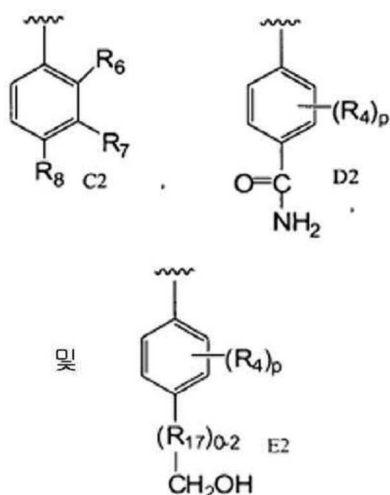
[0056] n 은 0 또는 1 이고;

[0057] m 은 0, 1 또는 2 이고;

[0058] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0059] 다른 구체예는 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이고,

[0060] 상기 식에서,



[0061] R_1 는 로부터 선택되고;

[0062] R_3 는 CF_3 ; 시클로프로필; 시클로부틸; 히드록실로 임의 치환된 시클로헥실; 시클로프로필메틸; N-프로필; 3-메틸부틸; (1S)-2-히드록시-1-메틸에틸; (2S)-2-히드록시프로필; 메톡시에틸; 에톡시에틸; 메틸페닐; 페닐; 디메틸페닐; 메톡시페닐; 디메틸아미노에틸; 디메틸아미노프로필; 디에틸아미노에틸; 디에틸아미노프로필; 시클로펜틸; 할로페닐; 페닐메틸; 페닐에틸의 에틸 위치에서 히드록실로 임의 치환된 페닐에틸; 페닐프로필; 페닐피페리디닐; 디에틸아미노에틸옥시페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시페닐에틸; 피롤리디닐페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥

시-2-플루오로페닐에틸; 메톡시, 할로 및 메틸로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 페닐(C_1-C_3)알킬의 페닐 위치에
 서 임의 치환된 페닐(C_1-C_3)알킬; 메틸페닐(C_1-C_4)알킬 (여기서, 메틸페닐(C_1-C_4)알킬의 (C_1-C_4)알킬 부분은
 $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 또는 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 로 임의 치환됨); 티에닐메틸; 푸라닐메틸; 피리디닐에틸; 피리디닐메
 틸; 메틸피라지닐메틸; 메틸; 에틸; 메틸프로필; 2-메틸프로필; 2,3-디히드록시프로필; (1S)-1-메틸프로필;
 (1S)-1,2-디메틸프로필; (1R)-1,2-디메틸프로필; 메틸옥시프로필; 에틸옥시프로필; (1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에
 틸; 1,3-벤조디옥솔릴; 1,3-벤조디옥솔릴메틸; N-프로프-2-인-1-일; N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필; N-
 [2-(에틸티오)에틸]; (1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸; 6-클로로피리디닐메틸; 2-클로로-6-플루오로페닐
 메틸; 메틸티오에틸; N-부틸; 1-메틸에틸옥시에틸; 1-메틸에틸옥시프로필; 4,4-비스메틸옥시부틸; 메틸피라지닐
 메틸; 프로필옥시프로필; 트리플루오로메틸옥시페닐메틸; 메틸옥시페닐에틸; (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메
 틸; 페닐메틸피롤리디닐; 옥소피롤리디닐프로필; 피롤리디닐에틸; 메틸피롤리디닐에틸; 에틸피롤리디닐메틸; N-
 (1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵트-2-일; 3,3-디메틸부틸; 에틸옥시페닐메틸; 페닐메틸피페리디닐; 에톡시카르보
 nil피페리디닐; 트리플루오로메틸페닐메틸; 이미다졸릴프로필; (3R)-피롤리딘-3-일; 모르폴리닐에틸; 모르폴리닐
 프로필; 피페리디닐에틸; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피롤리디닐메틸; 1-메틸에틸피롤리디닐; 에틸피롤리디닐; 메
 틸피롤리디닐; 메틸에틸피페리디닐; 메틸피페리디닐; 에틸피페리디닐; 에틸아제티디닐; 아제티디닐; 메틸아제티
 디닐; 1-메틸에틸아제티디닐; 메틸피페라지닐페닐메틸; 피페라지닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐; 메틸피페리디
 nil페닐; 1 내지 4개의 할로로 임의 치환된 피페리디닐페닐(C_1-C_3)알킬; 메틸피페라지닐페닐(할로)메틸; 메틸피페
 리디닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐에틸; 2-메틸프로필피페라지닐페닐메틸; 모르폴리닐페닐메틸; 피페라지닐피
 리디닐에틸; $-CH(CH_3)C(O)-NH_2$; 디메틸아미노에틸옥시페닐; 이소프로필; 1 내지 7개의 할로로 임의 치환된 (C_1-
 C_5)알킬; $-OH$; $-NH_2$; 1 내지 2개의 히드록실 기로 임의 치환된 시클로헥실(C_1-C_5)알킬; 할로로 임의 치환된 페닐
 아미노에틸; 모르폴리닐에틸; 페닐피페라지닐에틸; 및 메틸피페라지닐에틸로부터 선택되고;

[0063] 각 R_1 는, 존재할 때, 할로 1-에틸프로필아미노; 메틸; 에틸; 히드록실, 시클로부틸아미노, 1-메틸프로필옥시,
 메톡시에톡시, $-CF_3$, 피페리디닐 또는 아미노로 임의 치환된 시클로헥실아미노; 모르폴리닐아미노; 디메틸아미노
 부틸; 메틸에틸아미노프로필; 메틸에틸아미노프로필아미노; 시클로펜틸아미노; 피페리디닐아미노; 메틸에틸아미
 노; 에틸아미노; 2-메틸프로필아미노; 테트라히드로피라닐아미노; 에틸피페리디닐아미노; 2,2-디메틸프로필아미
 노; 피롤리디닐아미노; 1-메틸프로필아미노; 2-메틸프로필아미노; 아미노; 1,1-디메틸에틸아미노; 테트라히드로
 피라닐메틸아미노; 메틸설포닐로 임의 치환된 피페리디닐아미노; 메톡시 및 디메틸아미노에틸옥시로부터 선택된
 1 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐아미노; 메틸설포닐에틸아미노; 메톡시에틸아미노; 모르폴리닐에틸옥시;
 $-N(H)C(O)CH_3$; 시클로부틸아미노; 메톡시; 시클로부틸옥시; 시클로부틸아미노; 피리디닐아미노; 에틸아미노; 1-
 메틸시클로프로필에틸아미노; 메틸에틸옥시에틸아미노; 부틸아미노; 피페리디닐; 펜틸아미노; 아제티닐; 1,2-디
 메틸프로필아미노; 1-메틸에틸프로필아미노; 프로필아미노; 1-시클로프로필프로필아미노; 1-프로필부틸아미노;
 1-시클로프로필에틸아미노; 디시클로프로필메틸아미노; 1,2,2-트리메틸프로필아미노;
 테트라히드로푸라닐아미노; 1 내지 7개의 할로로부터 임의 치환된 (C_1-C_5)알킬아미노; 모르폴리닐에틸옥시; 및
 시클로프로필메틸아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0064] R_6 는 수소; 히드록시, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C_1-C_4)알킬; 히드록실로 임의 치환
 된 (C_1-C_4)알킬; 및 할로로부터 선택되고;

[0065] R_7 는 수소; $-OH$; $-O(C_1-C_3)$ 알킬; $-S(C_1-C_3)$ 알킬; $-N(H)(C_1-C_3)$ 알킬; 히드록실, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 디메틸아
 미노로 임의 치환된 (C_5-C_6)시클로알킬아미노; $-C(O)NH_2$; 및 $-O-C(O)NH_2$ 로부터 선택되고;

[0066] R_8 는 수소, $-O(C_1-C_3)$ 알킬, $-O-C(O)NH_2$, 및 $-C(=NH)-NH_2$ 로부터 선택되고;

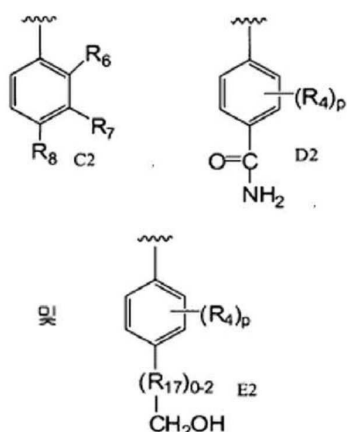
[0067] L_1 은 $-N(H)C(O)-$ 이고;

[0068] L_2 는 $-C(O)-NH-R_3$ 또는 $-C(O)-R_3$ 이고;

[0069] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이다.

[0070] 다른 구체에는 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이고,

[0071] 상기 식에서,



[0072] R₁ 는 로부터 선택되고;

[0073] R₃ 는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅ 로 임의 치환된 알킬; 알콕시; 디에틸아미노에톡시; 에틸메틸아미노에톡시; 디메틸아미노에톡시; 아릴알콕시로 임의 치환된 시클로펜틸; 아릴알콕시로 임의 치환된 시클로부틸; 아릴알콕시로 임의 치환된 시클로프로필; 할로젠, 알킬, 알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알킬 또는 페닐로 임의 치환된 피페라지닐; 알킬 또는 페닐로 임의 치환된 모르폴리닐; 알킬 또는 페닐로 임의 치환된 아제티디닐 및 피페리디닐; 알케닐; 알키닐; 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리지닐로부터 선택된 헤테로시클로알킬 (여기서, 상기 헤테로시클로알킬은 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 임의 치환됨); 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 임의 치환된 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0074] R₆ 는 수소; 히드록시, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C₁-C₄)알킬; 히드록실로 임의 치환된 (C₁-C₄)알키닐; 및 할로로부터 선택되고;

[0075] R₇ 는 수소; -OH; -O(C₁-C₃)알킬; -S(C₁-C₃)알킬; -N(H)(C₁-C₃)알킬; 히드록실, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C₅-C₆)시클로알킬아미노; -C(O)NH₂; 및 -O-C(O)NH₂로부터 선택되고;

[0076] R₈ 는 수소, -O(C₁-C₃)알킬, -O-C(O)NH₂, 및 -C(=NH)-NH₂로부터 선택되고;

[0077] 각 R₄ 는, 존재할 때, 메틸, 1-메틸에틸아미노, 에틸아미노, 1-에틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노, (2,2-디메틸프로필)아미노, (2-아미노에틸)아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 1-메틸프로필아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노, 1-프로필부틸아미노, 프로필아미노, 1,2-디메틸프로필아미노, (3,3,3-트리플루오로프로필)아미노, (2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노, 부틸아미노, 1,2,2-트리메틸프로필아미노, 1-[(메틸옥시)메틸]프로필아미노, 1-메틸에틸옥시에틸아미노, 1-메틸프로필아미노, 펜틸아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 부틸아미노, 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, (1S)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-시클로프로필에틸아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-에틸-2-메틸프로필아미노, 및 3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필아미노로부터 독립적으로 선택되고;

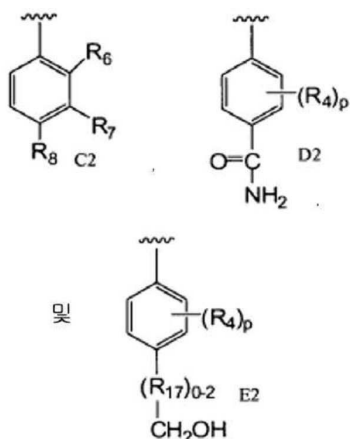
[0078] L₁ 은 -N(H)C(O)- 이고;

[0079] L₂ 는 -C(O)-NH-R₃ 또는 -C(O)-R₃ 이고;

[0080] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이다.

[0081] 다른 구체예는 화학식 IB 또는 ID 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이고

[0082] 상기 식에서,



[0083] R₁ 은 로부터 선택되고;

[0084] R₃ 는 CF₃; 시클로프로필; 시클로부틸; 히드록실로 임의 치환된 시클로헥실; 시클로프로필메틸; N-프로필; 3-메틸부틸; (1S)-2-히드록시-1-메틸에틸; (2S)-2-히드록시프로필; 메톡시에틸; 에톡시에틸; 메틸페닐; 페닐; 디메틸페닐; 메톡시페닐; 디메틸아미노에틸; 디메틸아미노프로필; 디에틸아미노에틸; 디에틸아미노프로필; 시클로펜틸; 할로페닐; 페닐메틸; 페닐에틸의 에틸 위치에서 히드록실로 임의 치환된 페닐에틸; 페닐프로필; 페닐피페리디닐; 디에틸아미노에틸옥시페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시페닐에틸; 피롤리디닐페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시-2-플루오로페닐에틸; 메톡시, 할로 및 메틸로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 페닐(C₁-C₃)알킬의 페닐 위치에서 임의 치환된 페닐(C₁-C₃)알킬; 메틸페닐(C₁-C₄)알킬 (여기서, 메틸페닐(C₁-C₄)알킬의 (C₁-C₄)알킬 부분은 -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ 또는 -C(O)NHCH₂CH₃ 로 임의 치환됨); 티에닐메틸; 푸라닐메틸; 피리디닐에틸; 피리디닐메틸; 메틸피라지닐메틸; 메틸; 에틸; 메틸프로필; 2-메틸프로필; 2,3-디히드록시프로필; (1S)-1-메틸프로필; (1S)-1,2-디메틸프로필; (1R)-1,2-디메틸프로필; 메틸옥시프로필; 에틸옥시프로필; (1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸; 1,3-벤조디옥솔릴; 1,3-벤조디옥솔릴메틸; N-프로프-2-인-1-일; N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필; N-[2-(에틸티오)에틸]; (1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸; 6-클로로피리디닐메틸; 2-클로로-6-플루오로페닐메틸; 메틸티오에틸; N-부틸; 1-메틸에틸옥시에틸; 1-메틸에틸옥시프로필; 4,4-비스메틸옥시부틸; 메틸피라지닐메틸; 프로필옥시프로필; 트리플루오로메틸옥시페닐메틸; 메틸옥시페닐에틸; (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸; 페닐메틸피롤리디닐; 옥소피롤리디닐프로필; 피롤리디닐에틸; 메틸피롤리디닐에틸; 에틸피롤리디닐메틸; N-(1R,2R,4S)-비스클로[2.2.1]헵트-2-일; 3,3-디메틸부틸; 에틸옥시페닐메틸; 페닐메틸피페리디닐; 에톡시카르보닐피페리디닐; 트리플루오로메틸페닐메틸; 이미다졸릴프로필; (3R)-피롤리딘-3-일; 모르폴리닐에틸; 모르폴리닐프로필; 피페리디닐에틸; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피롤리디닐메틸; 1-메틸에틸피롤리디닐; 에틸피롤리디닐; 메틸피롤리디닐; 메틸에틸피페리디닐; 메틸피페리디닐; 에틸피페리디닐; 에틸아제티디닐; 아제티디닐; 메틸아제티디닐; 1-메틸에틸아제티디닐; 메틸피페라지닐페닐메틸; 피페라지닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐; 메틸피페리디닐페닐; 1 내지 4개의 할로로 임의 치환된 피페리디닐페닐(C₁-C₃)알킬; 메틸피페라지닐페닐(할로)메틸; 메틸피페리디닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐에틸; 2-메틸프로필피페라지닐페닐메틸; 모르폴리닐페닐메틸; 피페라지닐피리디닐에틸; -CH(CH₃)C(O)-NH₂; 디메틸아미노에틸옥시페닐; 이소프로필; 1 내지 7개의 할로로 임의 치환된 (C₁-C₅)알킬; -OH; -NH₂; 1 내지 2개의 히드록실 기로 임의 치환된 시클로헥실(C₁-C₅)알킬; 할로로 임의 치환된 페닐아미노에틸; 모르폴리닐에틸; 페닐피페라지닐에틸; 및 메틸피페라지닐에틸로부터 선택되고;

[0085] 각 R₄ 는, 존재할 때, 할로; 1-에틸프로필아미노; 메틸; 에틸; 히드록실, 시클로부틸아미노, 1-메틸프로필옥시, 메톡시에톡시, -CF₃, 피페리디닐 또는 아미노로 임의 치환된 시클로헥실아미노; 모르폴리닐아미노; 디메틸아미노부틸; 메틸에틸아미노프로필; 메틸에틸아미노프로필아미노; 시클로펜틸아미노; 피페리디닐아미노; 메틸에틸아미노; 에틸아미노; 2-메틸프로필아미노; 테트라히드로피라닐아미노; 에틸피페리디닐아미노; 2,2-디메틸프로필아미노; 피롤리디닐아미노; 1-메틸프로필아미노; 2-메틸프로필아미노; 아미노; 1,1-디메틸에틸아미노; 테트라히드로피라닐메틸아미노; 메틸설포닐로 임의 치환된 피페리디닐아미노; 메톡시 및 디메틸아미노에틸옥시로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐아미노; 메틸설포닐에틸아미노; 메톡시에틸아미노; 모르폴리닐에틸옥시; -N(H)C(O)CH₃; 시클로부틸아미노; 메톡시; 시클로부틸옥시; 시클로부틸아미노; 피리디닐아미노; 에틸아미노; 1-메틸시클로프로필에틸아미노; 메틸에틸옥시에틸아미노; 부틸아미노; 피페리디닐; 펜틸아미노; 아제티닐; 1,2-디

메틸프로필아미노; 1-메틸에틸프로필아미노; 프로필아미노; 1-시클로프로필프로필아미노; 1-프로필부틸아미노; 1-시클로프로필에틸아미노; 디시클로프로필메틸아미노; 1,2,2-트리메틸프로필아미노; 테트라히드로푸라닐아미노; 1 내지 7개의 할로로부터 임의 치환된 (C₁-C₅)알킬아미노; 모르폴리닐에틸옥시; 및 시클로프로필메틸아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0086] R₆ 는 수소; 히드록시, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C₁-C₄)알킬; 히드록실로 임의 치환된 (C₁-C₄)알킬; 및 할로로부터 선택되고;

[0087] R₇ 는 수소; -OH; -O(C₁-C₃)알킬; -S(C₁-C₃)알킬; -N(H)(C₁-C₃)알킬; 히드록실, (C₁-C₃)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C₅-C₆)시클로알킬아미노; -C(O)NH₂; 및 -O-C(O)NH₂로부터 선택되고;

[0088] R₈ 는 수소, -O(C₁-C₃)알킬, -O-C(O)NH₂, 및 -C(=NH)-NH₂로부터 선택되고;

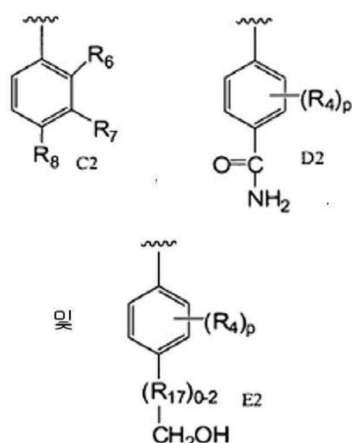
[0089] L₁ 은 -N(H)C(O)- 이고;

[0090] L₂ 는 -C(O)-NH-R₃ 또는 -C(O)-R₃ 이고;

[0091] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이다.

[0092] 다른 구체예는 화학식 IC 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이고,

[0093] 상기 식에서,



[0094] R₁ 은 로부터 선택되고;

[0095] R₃ 는 CF₃; 시클로프로필; 시클로부틸; 히드록실로 임의 치환된 시클로헥실; 시클로프로필메틸; N-프로필; 3-메틸부틸; (1S)-2-히드록시-1-메틸에틸; (2S)-2-히드록시프로필; 메톡시에틸; 에톡시에틸; 메틸페닐; 페닐; 디메틸페닐; 메톡시페닐; 디메틸아미노에틸; 디메틸아미노프로필; 디에틸아미노에틸; 디에틸아미노프로필; 시클로펜틸; 할로페닐; 페닐메틸; 페닐에틸의 에틸 위치에서 히드록실로 임의 치환된 페닐에틸; 페닐프로필; 페닐피페리디닐; 디에틸아미노에틸옥시페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시페닐에틸; 피롤리디닐페닐메틸; 디에틸아미노에틸옥시-2-플루오로페닐에틸; 메톡시, 할로 및 메틸로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 페닐(C₁-C₃)알킬의 페닐 위치에서 임의 치환된 페닐(C₁-C₃)알킬; 메틸페닐(C₁-C₄)알킬 (여기서, 메틸페닐(C₁-C₄)알킬의 (C₁-C₄)알킬 부분은 -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ 또는 -C(O)NHCH₂CH₃ 로 임의 치환됨); 티에닐메틸; 푸라닐메틸; 피리디닐에틸; 피리디닐메틸; 메틸피라지닐메틸; 메틸; 에틸; 메틸프로필; 2-메틸프로필; 2,3-디히드록시프로필; (1S)-1-메틸프로필; (1S)-1,2-디메틸프로필; (1R)-1,2-디메틸프로필; 메틸옥시프로필; 에틸옥시프로필 (1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸 1,3-벤조디옥솔릴 1,3-벤조디옥솔릴메틸 N-프로프-2-인-1-일 N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 N-[2-(에틸티오)에틸]; (1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸 6-클로로피리디닐메틸 2-클로로-6-플루오로페닐메틸 메틸티오에틸 N-부틸; 1-메틸에틸옥시에틸; 1-메틸에틸옥시프로필; 4,4-비스메틸옥시부틸; 메틸피라지닐메틸; 프로필옥시프로필; 트리플루오로메틸옥시페닐메틸; 메틸옥시페닐에틸; (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸; 페닐메틸 피롤리디닐; 옥소피롤리디닐프로필; 피롤리디닐에틸; 메틸피롤리디닐에틸; 에틸피롤리디닐메틸; N-(1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵트-2-일; 3,3-디메틸부틸; 에틸옥시페닐메틸; 페닐메틸피페리디닐; 에톡시카르보

닐피페리디닐; 트리플루오로메틸페닐메틸; 이미다졸릴프로필; (3R)-피롤리딘-3-일; 모르폴리닐에틸; 모르폴리닐프로필; 피페리디닐에틸; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피롤리디닐메틸; 1-메틸에틸피롤리디닐; 에틸피롤리디닐; 메틸피롤리디닐; 메틸에틸피페리디닐; 메틸피페리디닐; 에틸피페리디닐; 에틸아제티디닐; 아제티디닐; 메틸아제티디닐; 1-메틸에틸아제티디닐; 메틸피페라지닐페닐메틸; 피페라지닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐; 메틸피페리디닐페닐; 1 내지 4개의 할로로 임의 치환된 피페리디닐페닐(C_1-C_3)알킬; 메틸피페라지닐페닐(할로)메틸; 메틸피페리디닐페닐메틸; 메틸피페라지닐페닐에틸; 2-메틸프로필피페라지닐페닐메틸; 모르폴리닐페닐메틸; 피페라지닐피리디닐에틸; $-CH(CH_3)C(O)-NH_2$; 디메틸아미노에틸옥시페닐; 이소프로필; 1 내지 7개의 할로로 임의 치환된 (C_1-C_5)알킬; $-OH$; $-NH_2$; 1 내지 2개의 히드록실 기로 임의 치환된 시클로헥실(C_1-C_5)알킬; 할로로 임의 치환된 페닐아미노에틸; 모르폴리닐에틸; 페닐피페라지닐에틸; 및 메틸피페라지닐에틸로부터 선택되고;

[0096] 각 R_4 는, 존재할 때, 할로; 1-에틸프로필아미노; 메틸; 에틸; 히드록실, 시클로부틸아미노, 1-메틸프로필옥시, 메톡시에톡시, $-CF_3$, 피페리디닐 또는 아미노로 임의 치환된 시클로헥실아미노; 모르폴리닐아미노; 디메틸아미노부틸; 메틸에틸아미노프로필; 메틸에틸아미노프로필아미노; 시클로펜틸아미노; 피페리디닐아미노; 메틸에틸아미노; 에틸아미노; 2-메틸프로필아미노; 테트라히드로피라닐아미노; 에틸피페리디닐아미노; 2,2-디메틸프로필아미노; 피롤리디닐아미노; 1-메틸프로필아미노; 2-메틸프로필아미노; 아미노; 1,1-디메틸에틸아미노; 테트라히드로피라닐메틸아미노; 메틸설포닐로 임의 치환된 피페리디닐아미노; 메톡시 및 디메틸아미노에틸옥시로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐아미노; 메틸설포닐에틸아미노; 메톡시에틸아미노; 모르폴리닐에틸옥시; $-N(H)C(O)CH_3$; 시클로부틸아미노; 메톡시; 시클로부틸옥시; 시클로부틸아미노; 피리디닐아미노; 에틸아미노; 1-메틸시클로프로필에틸아미노; 메틸에틸옥시에틸아미노; 부틸아미노; 피페리디닐; 펜틸아미노; 아제티닐; 1,2-디메틸프로필아미노; 1-메틸에틸프로필아미노; 프로필아미노; 1-시클로프로필프로필아미노; 1-프로필부틸아미노; 1-시클로프로필에틸아미노; 디시클로프로필메틸아미노; 1,2,2-트리메틸프로필아미노; 테트라히드로푸라닐아미노; 1 내지 7개의 할로로부터 임의 치환된 (C_1-C_5)알킬아미노; 모르폴리닐에틸옥시; 및 시클로프로필메틸아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0097] R_6 는 수소; 히드록시, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C_1-C_4)알킬; 히드록실로 임의 치환된 (C_1-C_4)알킬; 및 할로로부터 선택되고;

[0098] R_7 는 수소; $-OH$; $-O(C_1-C_3)$ 알킬; $-S(C_1-C_3)$ 알킬; $-N(H)(C_1-C_3)$ 알킬; 히드록실, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 디메틸아미노로 임의 치환된 (C_5-C_6)시클로알킬아미노; $-C(O)NH_2$; 및 $-O-C(O)NH_2$ 로부터 선택되고;

[0099] R_8 는 수소, $-O(C_1-C_3)$ 알킬, $-O-C(O)NH_2$, 및 $-C(=NH)-NH_2$ 로부터 선택되고;

[0100] L_1 은 $-N(H)C(O)-$ 이고;

[0101] L_2 는 $-C(O)-NH-R_3$ 또는 $-C(O)-R_3$ 이고;

[0102] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이다.

[0103] 다른 구체예에서, 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 R_1 은 하기로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아틸이다: (1) $-C(O)NH_2$, (2) 메톡시, (3) 알킬, 예컨대 비제한적인 예로서 메틸, (4) 알킬아미노, 예컨대 비제한적인 예로서 에틸프로필아미노, 메틸프로필아미노 또는 시클로프로필프로필프로필아미노, (5) OH 로 임의 치환된 시클로알킬아미노, 예컨대 비제한적인 예로서 시클로헥실아미노 또는 시클로펜틸아미노, 및 (6) 헤테로시클로알킬아미노, 예컨대 비제한적인 예로서 푸라닐 또는 테트라히드로-2H-피란.

[0104] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_1 은 $-NHC(O)-$ 이다.

[0105] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_1 는 $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-NHC(O)O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHSO_2-$, $-C(O)-$, $-(CH_2)C(O)NH-$, $-(CH_2)NHC(O)-$, $-(CH_2)NH-$, $-(CH_2)_nSO_2NH-$, $-(CH_2)NHSO_2-$, $-(CH_2)C(O)-$, $-(CH_2)O-$, 및 $-NH-(CH_2)-$ 로부터 선택된다.

[0106] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)-NH$ -시클로프로필, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)$ -시클로프로필, 또는 $-C(O)-CH_3$ 이다.

[0107] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)-NH$ -시클로프로필 또는 $-C(O)-NH-CH_3$ 이다.

[0108] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)-NH-CH_3$ 이다.

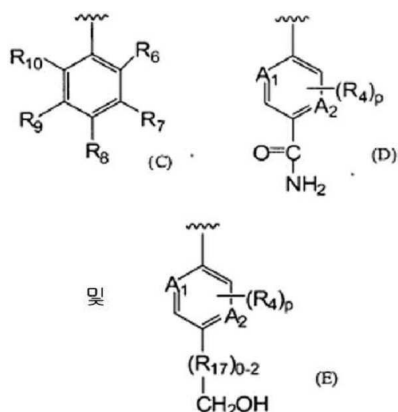
[0109] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)-NH$ -시클로프로필이다.

[0110] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)$ -시클로프로필 또는 $-C(O)-CH_3$ 이다.

[0111] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)$ -시클로프로필이다.

[0112] 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, L_2 는 $-C(O)-CH_3$ 이다.

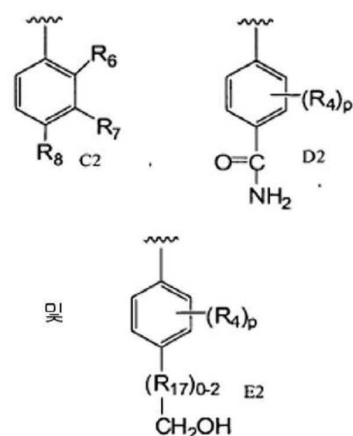
[0113] 화학식 I 의 화합물, IB, IC, ID, 및 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



[0114] R_1 는 로부터 선택되고;

[0115] 여기서, A_1 , A_2 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{17} , 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0116] 화학식 I 의 화합물, IB, IC, ID, 및 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



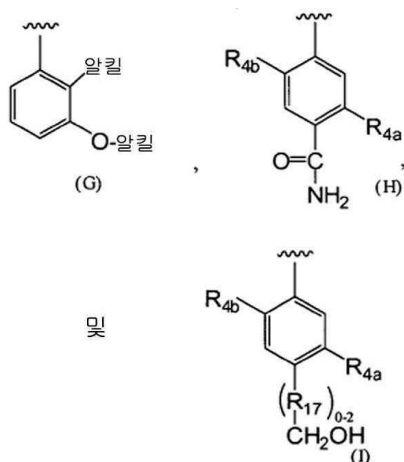
[0117] R_1 는 로부터 선택되고;

[0118] 여기서, R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{17} , 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0119] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물의 다른 구체예에서,

[0120]

그룹 Z



[0121]

[0122]

[0123]

상기 식에서,

R_{4a} 는 수소, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-N(H)R_{16}$, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, $-O-C(O)-NH_2$, 아미노(이미노)알킬, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ 알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, $-N(H)$ 알킬헤테로시클로알킬, 알킬설포닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, $-NH_2$, $-O$ -알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설포닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 $-N(H)$ 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0124]

R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;

[0125]

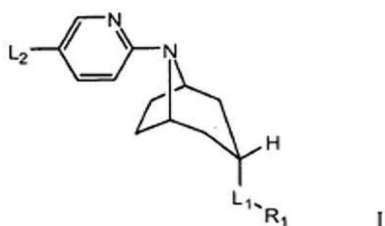
R_{16} 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; $-OH$, $-NH_2$, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 $-CF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; $-OH$ 또는 $-NH_2$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 젬(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0126]

R_{17} 은, 존재할 때, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 이다.

[0127]

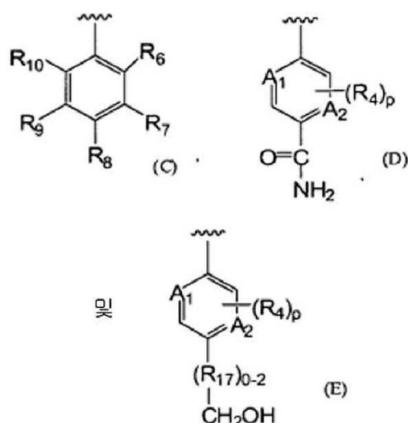
본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0128]

[0129]

상기 식에서,



[0130] R₁ 은 로부터 선택되고;

[0131] 여기서,

[0132] R₃ 는 수소; -CF₃; -NH₂; -OH; 1, 2 또는 3개의 R₅ 로 임의 치환된 알킬; 알콕시; 디알킬아미노알킬; 아릴알콕시 로 임의 치환된 시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬 또는 아릴로 임의 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알케닐; 알키닐; 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 임의 치환된 아릴알킬; 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0133] R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₁ 각각은 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설폰닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0134] R₅ 는 할로젠; 시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로아릴; 알킬티오; 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 (알킬로 임의 치환된) 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴; 알콕시; 디알킬아미노; -OH; -C(O)-NH₂; -C(O)-O-CH₃; -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬; 할로젠으로 임의 치환된 헤테로아릴아미노; 및 -OCF₃로부터 선택되고;

[0135] R₆ 및 R₁₀ 각각은 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; 알킬티오; 알케닐; 알키닐; 히드록시알키닐; 할로젠; 히드록시알킬; 디히드록시알킬; 아미노(이미노)알킬; -C(O)-NH₂; -N(H)C(O)알킬; 알킬아미노알킬; 알킬아미노알킬아미노; 아미노알킬아미노; 아릴알킬아미노; 헤테로시클로알킬; 디알킬아미노알킬; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬아미노; 디알킬아미노; 알콕시알킬아미노; -N(H)알킬헤테로시클로알킬; 시클로알킬알킬아미노; 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노; 시클로알킬알킬아미노; -OH, 알킬, -CF₃ 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 시클로알킬아미노; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 -N(H)시클로알킬; -NH₂; -N(H)-헤테로아릴; 알콕시, 헤테로시클로알킬알콕시 및 디알킬아미노알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)-아릴; 알킬설폰닐알킬아미노; 및 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0136] R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 겐(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0137] R₁₇ 은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)- 이고;

[0138] 각각의 A_1 또는 A_2 는 N 또는 C(H) 이고, 여기서, A_1 및 A_2 는 동일 또는 상이할 수 있고, 단, A_1 은, A_1 이 C(H) 일 때만, R_4 로 치환될 수 있고, 단, A_2 는, A_2 가 C(H)일 때만, R_4 로 치환될 수 있고

[0139] L₁ 는 NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHC(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -C(O)-, -(CH₂)C(O)NH-, -(CH₂)NHC(O)-, -(CH₂)NH-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)NHSO₂-, -(CH₂)C(O)-, -(CH₂)O-, 및 -NH-(CH₂)-로부터 선택되고;

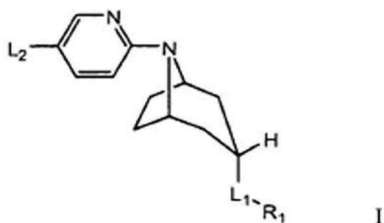
[0140] L₂ 는 -C(O)-NH-시클로프로필 또는 -NH-C(O)-CH₃ 이고;

[0141] n 은 0 또는 1 이고;

[0142] m 은 0, 1 또는 2 이고;

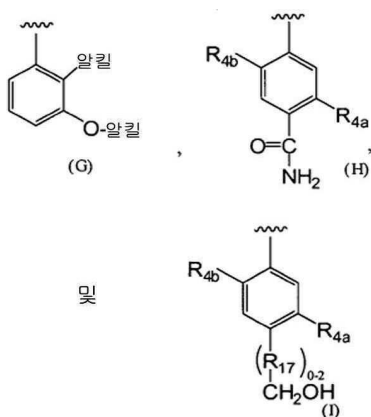
[0143] 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0144] 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0145]

[0146] 상기 식에서,



[0147] R₁ 는 로부터 선택되고;

[0148] 여기서,

[0149] R_{4a} 는 수소, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, 히드록시, 알케닐, 알킬닐, 히드록시알킬닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, -O-C(O)-NH₂, 아미노(이미노)알킬, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)알킬, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, -N(H)알킬헤테로시클로알킬, 알킬설폰닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, -NH₂, -O-알킬-헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알콕시, 알킬설폰닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 -N(H)헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0150] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;

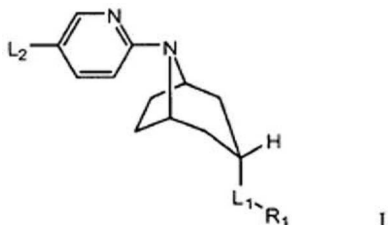
[0151] R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 젠(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0152] R_{17} 은, 존재할 때, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이고;

[0153] L_1 는 $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHC}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{O}-$, 및 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ 로부터 선택되고;

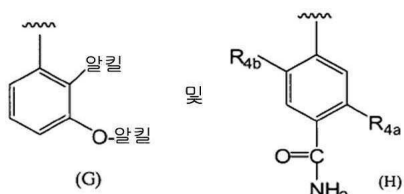
[0154] L_2 는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -시클로프로필 또는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 이다.

[0155] 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0156]

[0157] 상기 식에서,



[0158] R_1 는 로부터 선택되고;

[0159] 여기서,

[0160] R_{4a} 는 수소, $-\text{OR}_{16}$, $-\text{SR}_{16}$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}_{16}$, 히드록시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알키닐, 알콕시, 할로젠, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, 아미노(이미노)알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{알킬}$, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬아미노, 아미노알킬아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노알킬, 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 디알킬아미노, $-\text{N}(\text{H})\text{알킬헤테로시클로알킬}$, 알킬설포닐헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 시클로알콕시, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{알킬}-\text{헤테로시클로알킬}$, 디알킬아미노알콕시, 알킬설포닐알킬아미노, 및 알킬, 알콕시 및 할로젠으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 $-\text{N}(\text{H})\text{헤테로시클로알킬}$ 로부터 선택되고

[0161] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;

[0162] R_{16} 는 수소; 1 내지 8개의 할로젠으로 임의 치환된 알킬; $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; $-\text{OH}$ 또는 $-\text{NH}_2$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로시클로알킬알킬; 헤테로아릴; 겹(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되고;

[0163] L_1 는 $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHC}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{O}-$, 및 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ 로부터 선택되고;

[0164] L_2 는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -시클로프로필 또는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 이다.

[0165] 본 명세서를 위해, 화학식 I 에서 정의된 R_{16} 의 정의는, R_{16} 이 수소일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 1 내지 8개의 할로젠 기로 임의 치환된 알킬이거나, 또는 R_{16} 이 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 알킬, 헤테로시클로알킬, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 시클로알킬알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{NH}$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 알콕시알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이

1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 헤테로시클로알킬알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 헤테로아릴일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 겐(gem)-디시클로알킬알킬일 수 있거나, 또는 R_{16} 이 디알킬아미노알킬일 수 있다는 것을 의미한다. R_{16} 에 대한 해석은 본 명세서에서 열거된 다른 변수에 대한 정의의 해석에 대해 예시적이라는 것을 의미한다.

[0166] 본 명세서의 구체예들 중의 어떤 것이 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물을 의미하는 경우, 이는, 이 구체예가 별개로 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 각각 또는 서로의 조합을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서의 구체예들 중의 어떤 것이 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물을 의미하는 경우, 이는 화학식 I 을 갖는 화합물만, 화학식 IB 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 IC 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 ID 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 IE 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 중 어떤 2개의 조합, (예컨대, 예를 들어, 화학식 IB 또는 IC 의 화합물, 또는 화학식 ID 또는 IE 의 화합물, 여기서 모든 변수 L_1 , R_1 및 R_3 은 화학식 I 에서 정의된 바와 같은), 또는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 중 어떤 3개의 조합, 또는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 중 어떤 4개의 조합, 또는 화학식 I, IB, IC, ID 및 IE 모두를 포함하는 것으로 해석될 수 있다.

[0167] 달리 특정되지 않으면, 본 명세서에 개시된 화합물은, 본 명세서의 화합물의 유리 염기 형태에 대한 대안적인 구체예로서 명백하게 언급되어 있는지와는 무관하게 이들 화합물들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 의미한다.

[0168] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, R_{4a} 는 $-N(H)R_{16}$, $-OR_{16}$, 및 $-SR_{16}$ 로부터 선택되고;

[0169] R_{4b} 는 H, 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 알킬, 및 할로겐으로부터 선택되고;

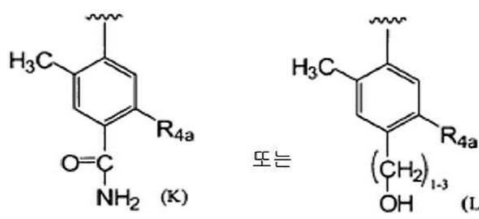
[0170] R_{16} 는 수소, 1 내지 8개의 할로겐으로 임의 치환된 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CH_3$ 및 $-CF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬, 알콕시알킬, 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 겐(gem)-디시클로알킬알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

[0171] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, R_{4a} 는 $-OH$ 로 임의 치환된 시클로헥실아미노이다.

[0172] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, R_{4b} 는 1 내지 8개의 플루오로로 임의 치환된 알킬이다.

[0173] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, R_{16} 는 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 여기서 각 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실은 1 또는 2개의 $-OH$ 로 임의 치환될 수 있다.

[0174] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



[0175] R_1 은

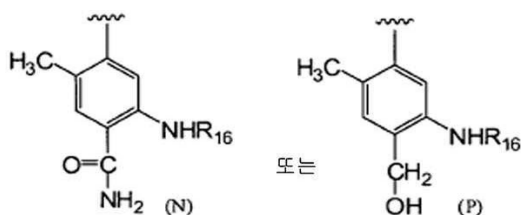
[0176] 상기 식에서,

[0177] R_{4a} 는 $-N(H)R_{16}$, $-OR_{16}$, 및 $-SR_{16}$ 로부터 선택되고;

[0178] R_{16} 는 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 임의 치환된 알킬; $-OH$, $-NH_2$, $-CH_3$ 및 $-CF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; $-OH$ 또는 $-NH_2$ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬;

1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로아릴; 젼(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,

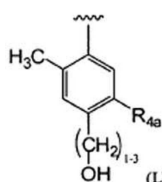


R₁ 은 이고;

상기 식에서,

R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, -CH₃ 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로아릴; 젼(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



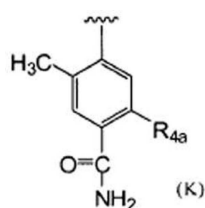
R₁ 은 이고;

상기 식에서,

R_{4a} 는 -N(H)R₁₆, -OR₁₆, 및 -SR₁₆로부터 선택되고;

R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, -CH₃ 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로아릴; 젼(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



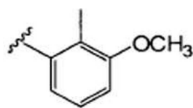
R₁ 은 이고;

상기 식에서,

R_{4a} 는 -N(H)R₁₆, -OR₁₆, 및 -SR₁₆로부터 선택되고;

R₁₆ 는 수소; 1 내지 8개의 할로겐으로 임의 치환된 알킬; -OH, -NH₂, -CH₃ 및 -CF₃로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 시클로알킬; 시클로알킬알킬; -OH 또는 -NH₂ 로 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시알킬; 1, 2 또는 3개의 알콕시로 임의 치환된 아릴; 헤테로아릴; 젼(gem)-디시클로알킬알킬; 및 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

[0193] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



[0194] R₁ 은 이다.

[0195] 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서, R₃ 에서 아릴의 헤테로시클로알킬 치환기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 또는 피페리디닐이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 및 IE 에 대해 R₃ 에서 아릴의 헤테로시클로알킬 치환기는 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피페리디닐이고, 여기서, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피페리디닐은 알킬 또는 페닐로 N-치환된다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 및 IE 에 대해 R₃ 에서 아릴의 헤테로시클로알킬 치환기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 또는 피페리디닐이고, R₁ 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0196] 본 명세서의 구체예들 중의 어떤 것이 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P)의 화합물을 의미하는 경우, 이는, 이 구체예가 별개로 각 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 또는 서로의 조합을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서의 구체예들 중의 어떤 것이 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 화합물을 의미하는 경우, 이는 화학식 (G) 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 (H) 를 갖는 화합물만, 화학식 (I) 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 (K) 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 (L) 을 갖는 화합물만, 또는 화학식 (N) 을 갖는 화합물만, 또는 화학식 (P) 를 갖는 화합물만, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 어떤 2개의 조합, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 어떤 3개의 조합, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 어떤 4개의 조합, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 어떤 5개의 조합, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 의 어떤 6개의 조합, 또는 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 및 (P) 모두를 포함하는 것으로 해석될 수 있다.

[0197] R₃ 는 헤테로시클로알킬일 때, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 에 대한 헤테로시클로알킬의 비제한적인 예는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리지닐을 포함한다. 다른 구체예에서, 이 헤테로시클로알킬 기는 피페리디닐 또는 피롤리디닐이다. 다른 구체예에서, 이 헤테로시클로알킬 기는 피페리디닐이다. 다른 구체예에서, 이 헤테로시클로알킬 기는 피롤리디닐이다. 다른 구체예에서, R₃ 는 헤테로시클로알킬일 때, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 에 대한 헤테로시클로알킬은 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리지닐을 포함하고, R₁ 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0198] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 에 대한 R₃ 에서 디알킬아미노알콕시의 비제한적인 예는 디에틸아미노에톡시, 에틸메틸아미노에톡시 및 디메틸아미노에톡시를 포함한다.

[0199] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R₃ 에서 디알킬아미노알콕시는 디에틸아미노에톡시, 에틸메틸아미노에톡시 또는 디메틸아미노에톡시이고, R₁ 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0200] R₅ 가 헤테로시클로알킬일 때, 화학식 I, IB, IC, ID 및 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 헤테로시클로알킬의 비제한적인 예는 피페리디닐 또는 피페리지닐을 포함한다. 다른 구체예에서, 피페리디닐 또는 피페리지닐은 메틸로 N-치환된다. 다른 구체예에서, R₅ 가 헤테로시클로알킬일 때, 화학식 I, IB, IC, ID 및 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 헤테로시클로알킬은 피페리디닐 또는 피페리지닐이고, R₁ 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0201] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R₅ 에서 아릴의 헤테로시클로알킬 치환기의 비제한적인 예는 피페라지닐, 모르폴리닐 및 피페리디닐을 포함한다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R₅ 에서 아릴의 헤테로시클로알킬 치환기는

피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피페리디닐이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0202] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 비제한적인 예로서 시클로알킬, 예컨대 시클로펜틸, 시클로부틸 또는 시클로프로필이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 대한 R_3 는 시클로펜틸, 시클로부틸 또는 시클로프로필이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

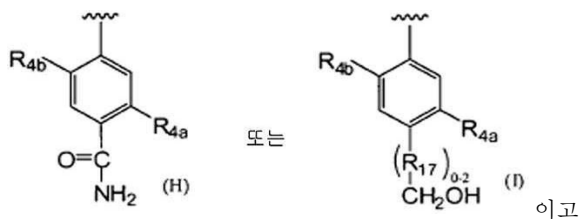
[0203] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 비제한적인 예로서 헤테로시클로알킬, 예컨대 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 아제티디닐이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 시클로펜틸, 시클로부틸 또는 시클로프로필이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0204] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 헤테로아릴이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0205] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 H 이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 H 이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0206] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대한 R_3 는 비제한적인 예로서 아릴알킬, 예컨대 페닐메틸이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물에 대한 R_3 는 아릴알킬이고, R_1 은 화학식 (G), (H), (I), (K), (L), (N) 또는 (P) 이다.

[0207] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



[0208] R_1 은

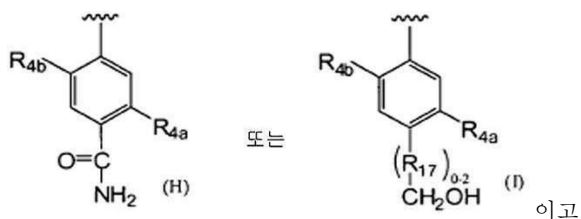
[0209] 상기 식에서,

[0210] R_{4a} 는 -OH, 알킬, -CF₃, 또는 헤테로시클로알킬로 임의 치환된 시클로알킬아미노이고;

[0211] R_{4b} 는 H, 할로 및 1 내지 3개의 할로겐으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고; R_{17} 은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)- 이다. 이 구체예에서, L_1 은 -N(H)C(O)- 일 수 있다.

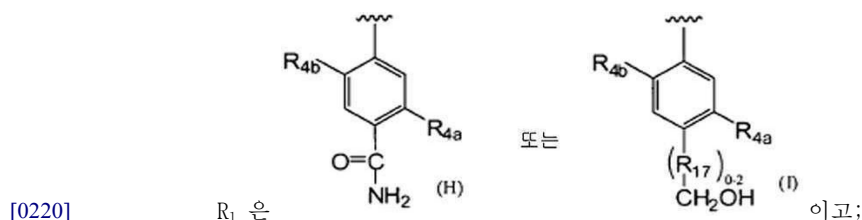
[0212] 상기 구체예들 중 어떤 것에 대한 R_{4a} 의 비제한적인 예는 트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노, 시클로헥실아미노, 시클로펜틸아미노, 시클로프로필아미노, 시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실아미노, 4-(트리플루오로메틸)시클로헥실아미노 및 트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실아미노를 포함한다.

[0213] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,

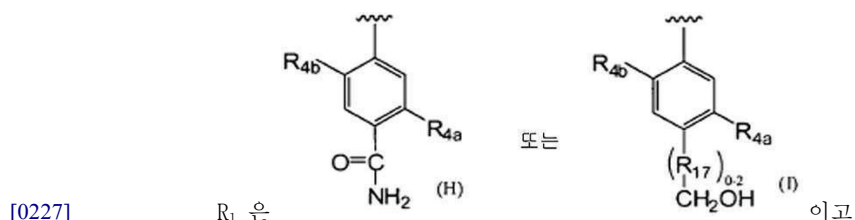


[0214] R_1 은

- [0215] 상기 식에서,
- [0216] R_{4a} 는 트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노, 시클로헥실아미노, 시클로펜틸아미노, 시클로프로필아미노, 시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실아미노, 4-(트리플루오로메틸)시클로헥실아미노 또는 트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실아미노이고;
- [0217] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;
- [0218] R_{17} 은, 존재할 때, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이다.
- [0219] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,

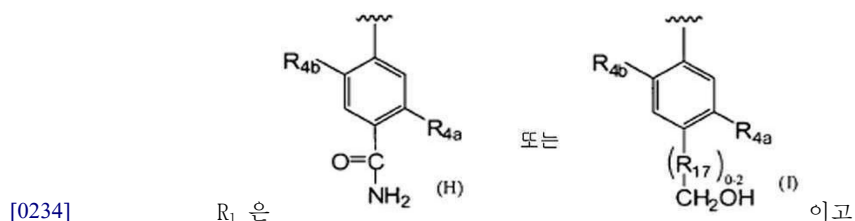


- [0221] 상기 식에서,
- [0222] R_{4a} 는 시클로알킬알킬아미노이고;
- [0223] R_{4b} 는 H; 할로; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택된다. 이 구체예에서, L_1 은 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 일 수 있고;
- [0224] R_{17} 은, 존재할 때, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이다.
- [0225] 상기 구체예들 중 어떤 것에 대한 R_{4a} 의 비제한적인 예는 시클로프로필메틸아미노를 포함한다.
- [0226] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



- [0228] 상기 식에서,
- [0229] R_{4a} 는 1 내지 8개의 할로로 임의 치환된 알킬아미노이고;
- [0230] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;
- [0231] R_{17} 은, 존재할 때, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이다. 이 구체예에서, L_1 은 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 일 수 있다.
- [0232] 상기 구체예들 중 어떤 것에 대한 R_{4a} 의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 1-메틸에틸아미노, 에틸아미노, 1-에틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노, (2,2-디메틸프로필)아미노, (2-아미노에틸)아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 1-메틸프로필아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노, 1-프로필부틸아미노, 프로필아미노, 1,2-디메틸프로필아미노, (3,3,3-트리플루오로프로필)아미노, (2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노, 부틸아미노, 1,2,2-트리메틸프로필아미노, 1-[(메틸옥시)메틸]프로필아미노, 1-메틸에틸옥시에틸아미노, 1-메틸프로필아미노, 펜틸아미노, (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 부틸아미노, 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, (1S)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-시클로프로필에틸아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 1-에틸-2-메틸프로필아미노, 및 3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필아미노.

[0233] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 다른 구체예에서,



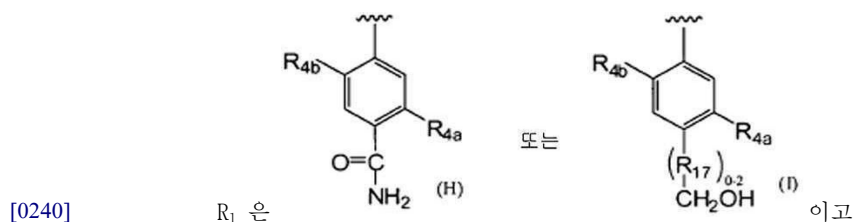
[0235] 상기 식에서, R_{4a} 는 알킬로 임의 치환된 헤테로시클로알킬아미노이고;

[0236] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;

[0237] R₁₇ 은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)- 이다. 이 구체예에서, L₁ 은 -N(H)C(O)- 일 수 있다.

[0238] 상기 구체예들 중 어떤 것에 대한 R_{4a} 의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 테트라히드로푸란-3-일아미노, 피페리딘-4-일아미노, 테트라히드로-2H-피란-4-일아미노, (1-에틸피페리딘-4-일)아미노, (테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노, 피롤리딘-3-일아미노, (피페리딘-3-일-메틸)아미노, (피롤리딘-3-일-메틸)아미노, (3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노, (3R)-테트라히드로푸란-3-일아미노, 아제티딘-1-일, 피페리딘-1-일아미노, 및 (3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노.

[0239] 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE 의 화합물의 다른 구체예에서,



[0241] 상기 식에서,

[0242] R_{4a} 은 1, 2 또는 3개의 알콕시, 헤테로시클로알킬알콕시 또는 디알킬아미노알콕시로 임의 치환된 -N(H)-아릴이고;

[0243] R_{4b} 는 H; 할로젠; 및 1 내지 3개의 할로젠으로 임의 치환된 메틸로부터 선택되고;

[0244] R₁₇ 은, 존재할 때, -CH₂- 또는 -CH(OH)- 이다.

[0245] 이 구체예에서, L₁ 은 -N(H)C(O)- 일 수 있다.

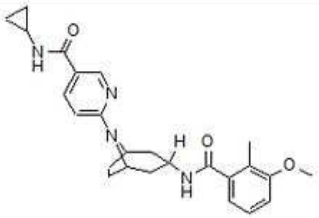
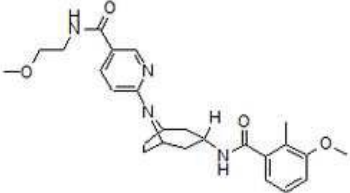
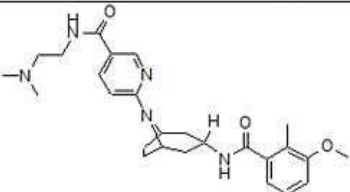
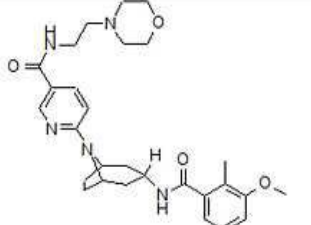
[0246] 상기 구체예들 중 어떤 것에 대한 R_{4a} 의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 페닐아미노, (페닐메틸)아미노, (3-{[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}페닐)아미노, 3-{[2-(디메틸아미노)-4-(메틸옥시)에틸]옥시}페닐)아미노 및 {4-(메틸옥시)-3-{[2-모르폴린-4-일에틸]옥시}페닐}아미노.

[0247] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R₁ 은 그룹 Z로부터 선택되고; R_{4a} 는 (2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노, 부틸아미노, 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, (1-메틸프로필)아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, 2-(프로필아미노), (1S)-1,2-디메틸프로필아미노, (1-시클로프로필에틸)아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노 또는 2,2-디메틸프로필아미노이고; R_{4b} 는 H 이다.

[0248] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R₁ 은 그룹 Z로부터 선택되고; R_{4a} 는 1-에틸프로필아미노이고; R_{4b} 는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 메틸이다.

- [0249] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 1-에틸-2-메틸프로필)아미노, (1R)-1-메틸프로필아미노, 1-시클로프로필에틸아미노, 1-시클로프로필프로필아미노, (1R)-1,2,2-트리메틸프로필아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필아미노, 2-메틸-1-트리플루오로메틸프로필아미노, 2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필아미노, 1-메틸에틸아미노, 디시클로프로필메틸아미노, 시클로헥틸아미노, 트리플루오로메틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노, 시클로헥틸메틸아미노, 시클로부틸아미노, (1S)-1-메틸프로필아미노, 3,3,3-트리플루오로프로필아미노, 프로필아미노 또는 2-플루오로-1-(플루오로메틸)에틸아미노이고; R_{4b} 는 메틸이다.
- [0250] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 1-에틸프로필아미노 또는 (1R)-1-메틸프로필아미노이고; R_{4b} 는 CF_3 이다.
- [0251] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 (1R)-1-메틸프로필아미노, 1-메틸에틸아미노, 시클로헥틸아미노, 2-메틸프로필아미노, 2,2-디메틸프로필아미노, (1R)-1,2-디메틸프로필아미노, 프로필아미노, (3,3,3-트리플루오로프로필)아미노 또는 시클로부틸아미노이고; R_{4b} 는 Br 이다.
- [0252] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 (시클로프로필메틸)아미노, (1-에틸프로필)아미노, (시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노 또는 (트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실)아미노이고; R_{4b} 는 H 이다.
- [0253] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE 에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 시클로프로필메틸아미노 또는 1-(1-메틸시클로프로필)에틸아미노이고; R_{4b} 는 메틸이다.
- [0254] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 피리딘-4-일아미노이고; R_{4b} 는 H 이다.
- [0255] 다른 구체예에서, 화학식 I, IB, IC, ID, 또는 IE, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 R_1 은 그룹 Z 로부터 선택되고; R_{4a} 는 (3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노이고; R_{4b} 는 메틸이다.
- [0256] 다른 구체예에서, 화학식 I 의 화합물은 하기 표 1 의 화합물들 중의 하나, 또는 하기 표 1 의 어떤 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

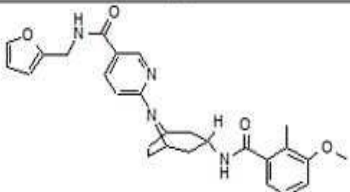
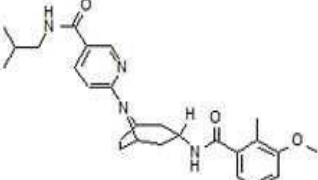
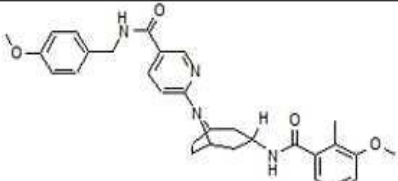
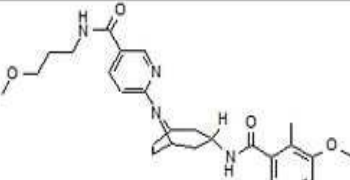
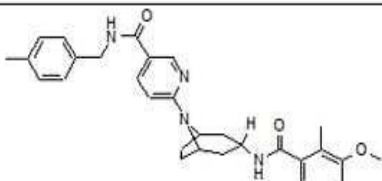
표 1

구조	명칭 및 활성
	N-(시클로프로필-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(메틸옥시)에틸]피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	N-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = C

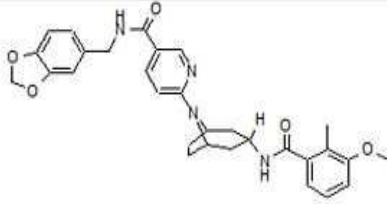
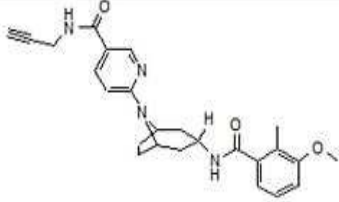
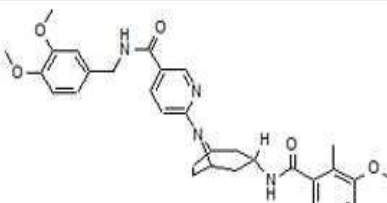
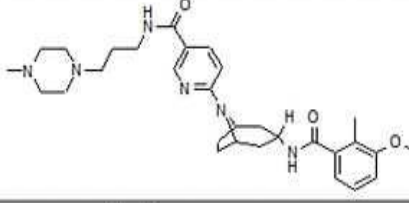
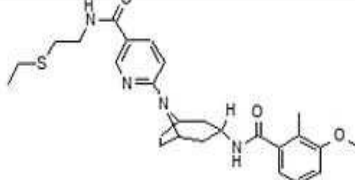
[0257]

구조	명칭 및 활성
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(에틸숙시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-(2-클로로페닐)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(에틸숙시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	N-(2-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(에틸숙시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-(4-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(에틸숙시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	N-(2-(3,4-비스(메틸숙시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(에틸숙시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = D

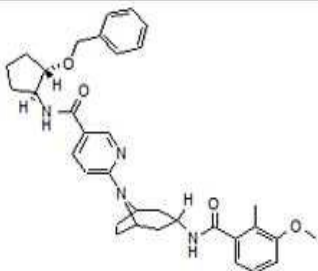
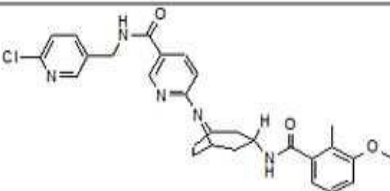
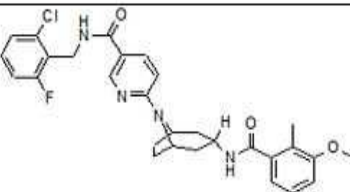
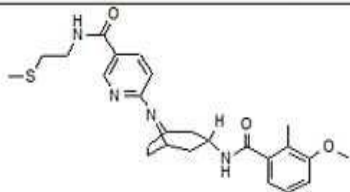
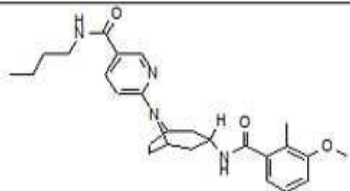
[0258]

구조	명칭 및 활성
	N-(푸란-2-일메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(2-메틸프로필)피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(4-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3-(메틸옥시)프로필)피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(4-메틸페닐)메틸피리딘-3-카르복사미드 활성 = A

[0259]

구조	명칭 및 활성
	N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 활성 = A
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-플루오로-2-인-1-일피리딘-3-카복사미드 활성 = C
	N-(3,4-비스(메틸옥시)페닐메틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 활성 =
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-4-메틸피리딘-3-카복사미드 활성 = B
	N-(2-(에틸티오)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드

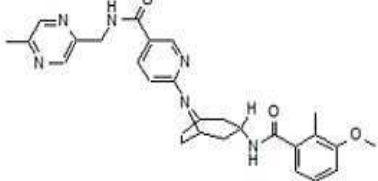
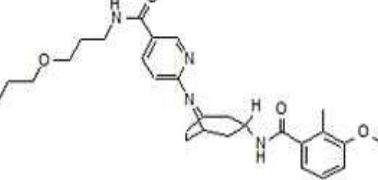
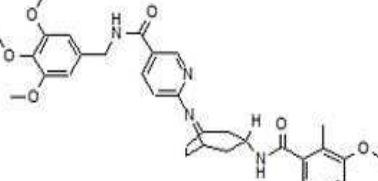
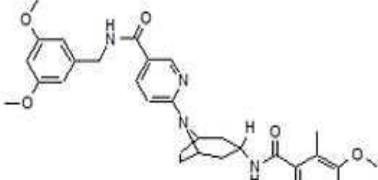
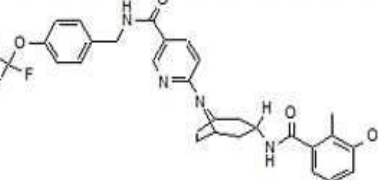
[0260]

구조	명칭 및 합성
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)피리딘-3-카복사미드 합성 = D
	N-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 합성 = A
	N-((2-(클로로-6-클로로메틸)페닐)메틸)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 합성 = A
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)피리딘-3-카복사미드 합성 = C
	N-부틸-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 합성 = B

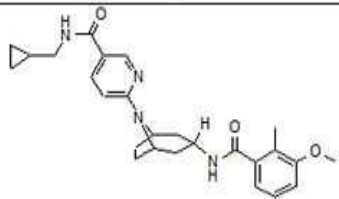
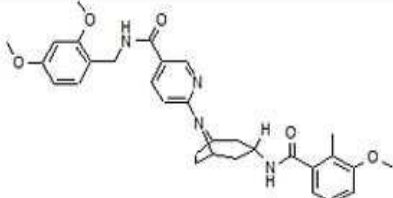
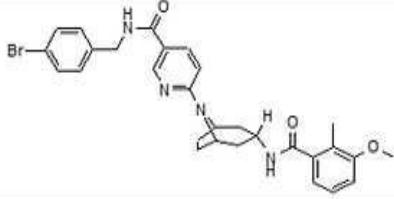
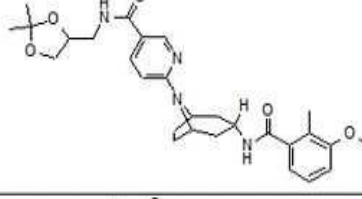
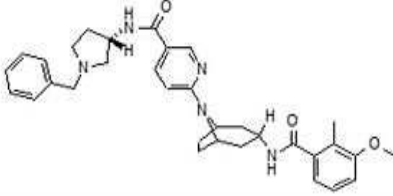
[0261]

구조	명칭 및 활성
	6-((3-endo-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3-모르폴린-4-일프로필)피리딘-3-카복사미드 활성 = B
	6-((3-endo-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(2-피리딘-4-일에틸)피리딘-3-카복사미드 활성 = C
	N-(2-((1-메틸에틸)옥시)에틸)-6-((3-endo-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사미드 활성 = D
	6-((3-endo-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(2-피리딘-3-일에틸)피리딘-3-카복사미드 활성 = C
	N-(4,4-비스(메틸옥시)부틸)-6-((3-endo-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사미드 활성 = C

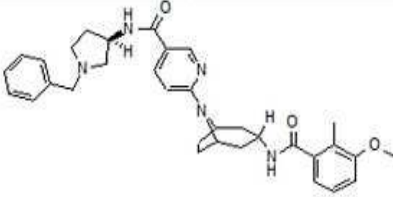
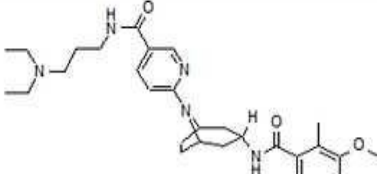
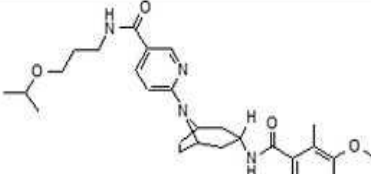
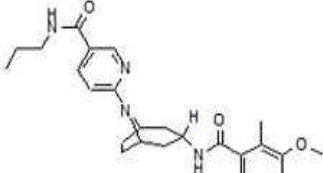
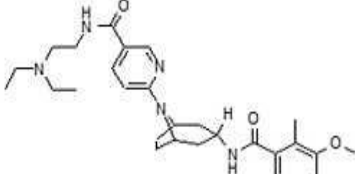
[0262]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(5-메틸피리딘-2-일)메틸피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3-엔도-(프로필옥시)프로필)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐)메틸피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-(3,5-비스(메틸옥시)페닐)메틸-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(4-((트리플루오로메틸)옥시)페닐)메틸피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>

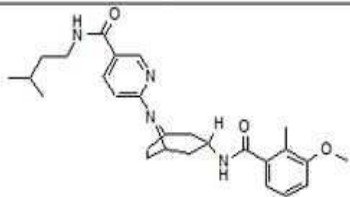
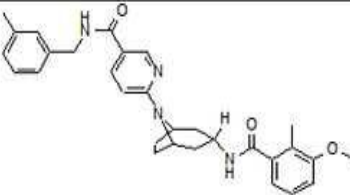
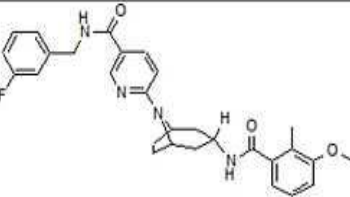
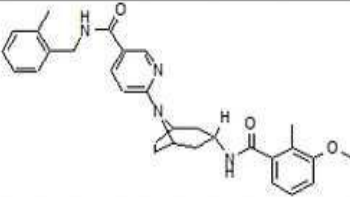
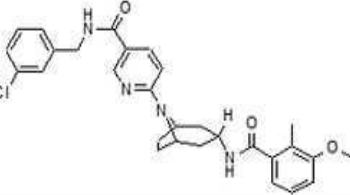
[0263]

구조	명칭 및 합성
	N-(시클로프로필메틸)-6-((2-메틸-3-(4-메톡시페닐)피리딘)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사마이드 합성 = B
	N-(2,4-비스(4-메톡시페닐)피리딘)-6-((2-메틸-3-(4-메톡시페닐)피리딘)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사마이드 합성 = B
	N-(4-브로모페닐)메틸)-6-((2-메틸-3-(4-메톡시페닐)피리딘)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사마이드 합성 = B
	N-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-6-((2-메틸-3-(4-메톡시페닐)피리딘)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사마이드 합성 = D
	6-((2-메틸-3-(4-메톡시페닐)피리딘)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((3S)-1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-일)피리딘-3-카복사마이드 합성 = B

[0264]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((3R)-1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(3-(디에틸아미노)프로필)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-(3-((1-메틸에틸)옥시)프로필)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-프로필피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-(2-(디에틸아미노)에틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

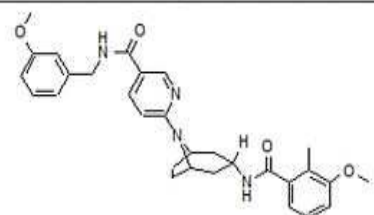
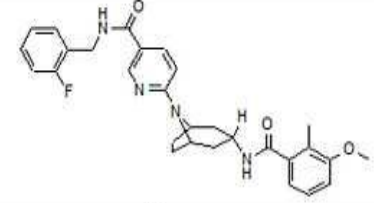
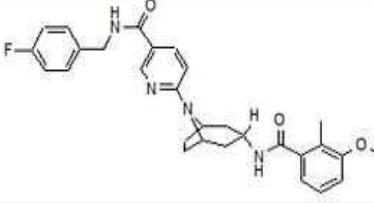
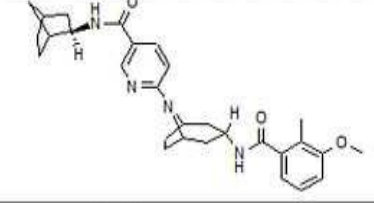
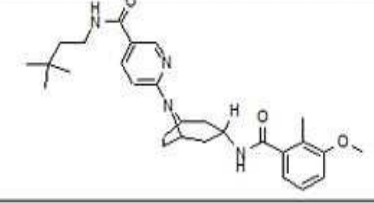
[0265]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-(3-메틸부틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((3-메틸페닐)메틸)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-((3-플루오로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((2-메틸페닐)메틸)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((3-클로로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = D</p>

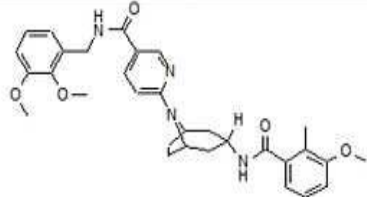
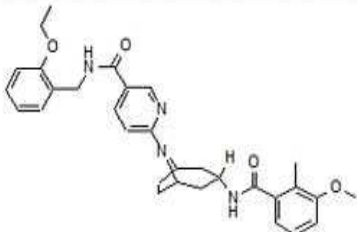
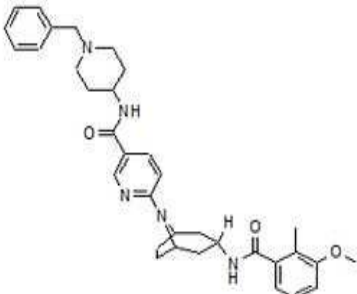
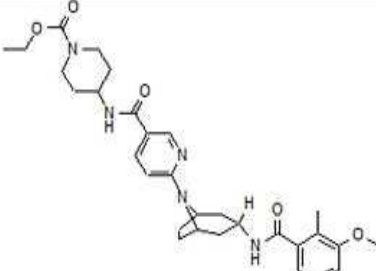
[0266]

구조	명칭 및 활성
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(테트라하이드로퓨란-2-일에틸)피리딘-3-카복사마이드 활성 = D
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필피리딘-3-카복사마이드 활성 = B
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피리딘-3-카복사마이드 활성 = B
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피리딘-1-일)에틸)피리딘-3-카복사마이드 활성 = C
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-(메틸옥시)페닐)에틸)피리딘-3-카복사마이드 활성 = C

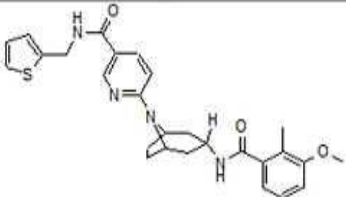
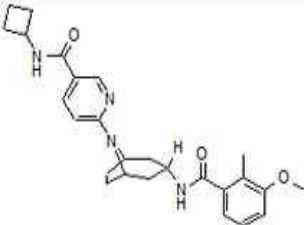
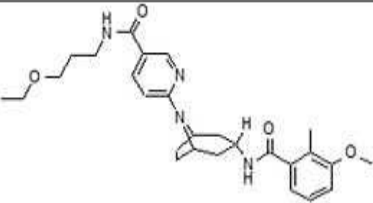
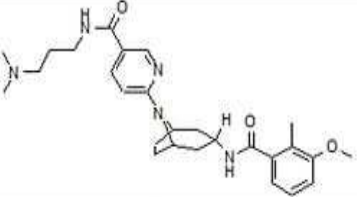
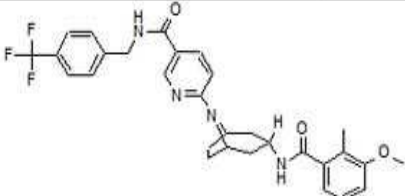
[0267]

구조	명칭 및 합성
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((3-(메틸옥시)페닐)메틸)피리딘-3-카복사마이드 합성 = D
	N-(2-플루오로페닐)메틸-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드 합성 = A
	N-(4-플루오로페닐)메틸-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드 합성 = A
	N-((1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드 합성 = C
	N-(3,3-디메틸부틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사마이드 합성 = D

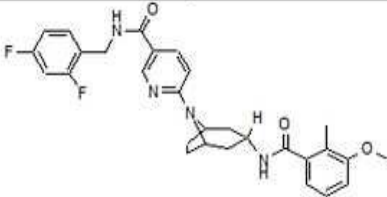
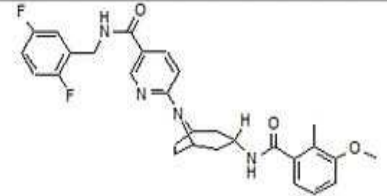
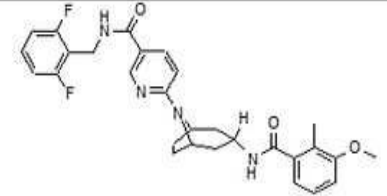
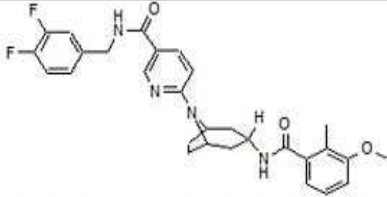
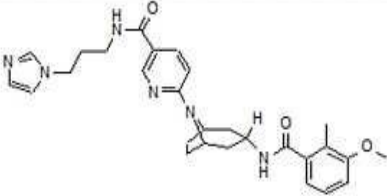
[0268]

구조	명칭 및 활성
	N-((2,3-비스((4-메틸옥시)페닐)에틸)-6-[[3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	N-((2-((4-메틸옥시)페닐)에틸)-6-[[3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	6-[[3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(4-메틸페닐)피리딘-4-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	에틸 4-((6-[[3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(4-메틸페닐)피리딘-4-일]피리딘-3-카르복사미드)아미노)부테이트 활성 = A

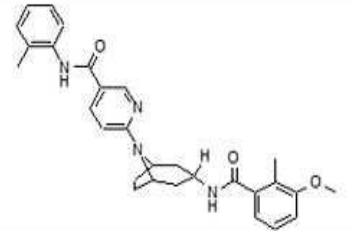
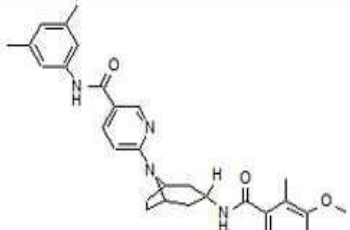
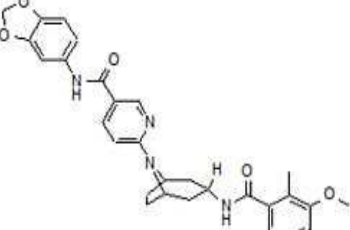
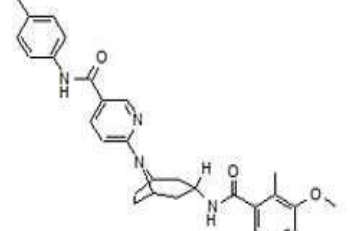
[0269]

구조	명칭 및 활성
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-티에놀메틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-시클로부틸-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	N-[3-(메틸옥시)프로필]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	N-[3-(디메틸아미노)프로필]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = C

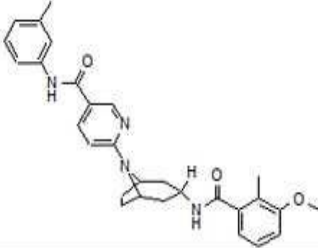
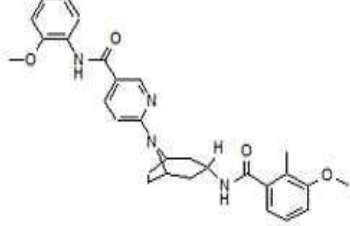
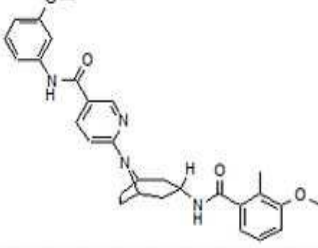
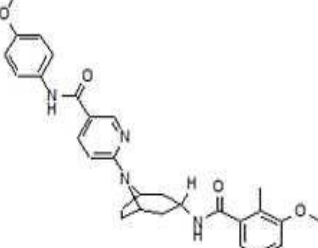
[0270]

구조	명칭 및 활성
	N-((2,4-디플루오로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-((2,5-디플루오로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B
	N-((2,6-디플루오로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-((3,4-디플루오로페닐)메틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A

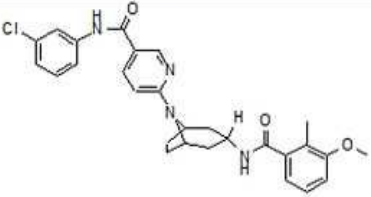
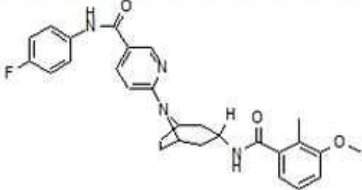
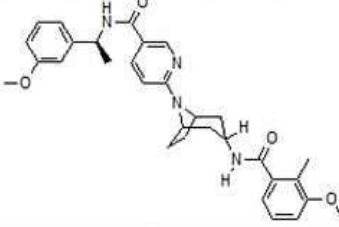
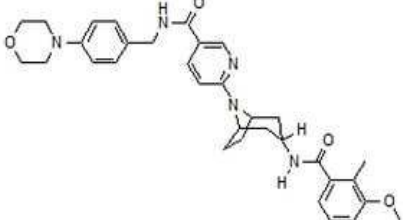
[0271]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-메틸페닐)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-(3,5-디메틸페닐)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-1,3-벤조디옥솔-5-일-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-메틸페닐)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = C</p>

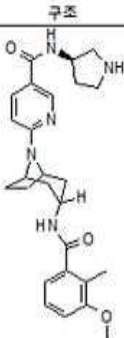
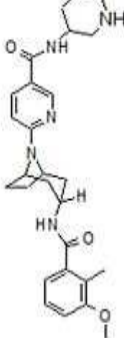
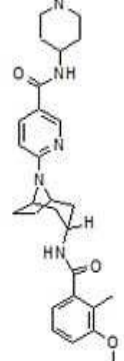
[0272]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(3-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(2-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(3-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(4-(메틸옥시)페닐)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

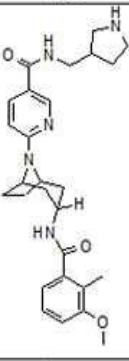
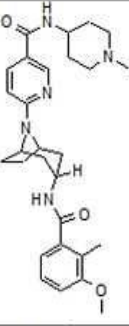
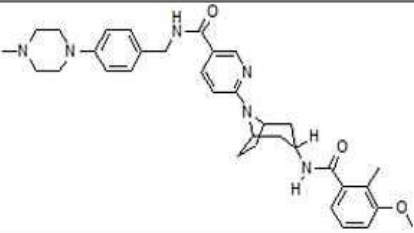
[0273]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-(3-클로로페닐)-6-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-(4-플루오로페닐)-6-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S)-1-(3-(4-메틸옥시)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(4-메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((4-모르폴린-4-일)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

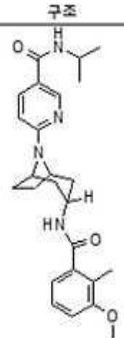
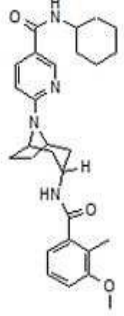
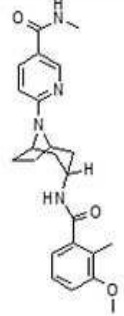
[0274]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-3-일피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-4-일피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

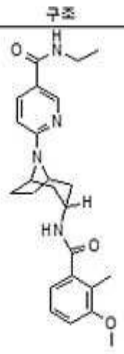
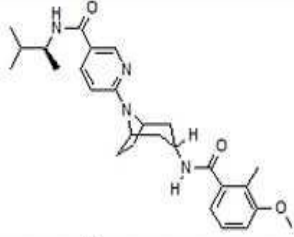
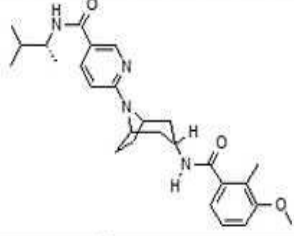
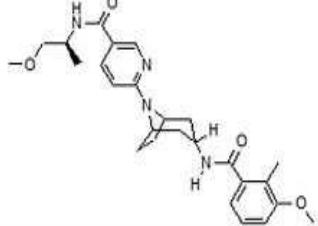
[0275]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔트-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피롤리딘-3-일메틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-[3-엔트-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-[3-엔트-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메틸피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

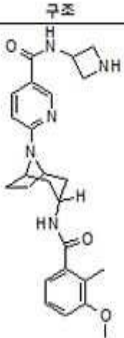
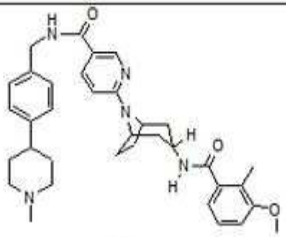
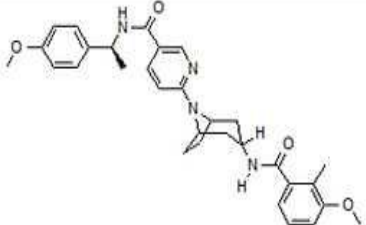
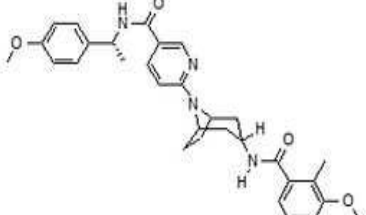
[0276]

구조	명칭 및 합성
	<p>N-(1-메틸에틸)-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = C</p>
	<p>N-시클로헥실-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = B</p>
	<p>N-메틸-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = C</p>

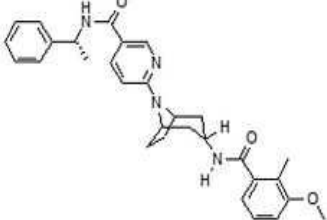
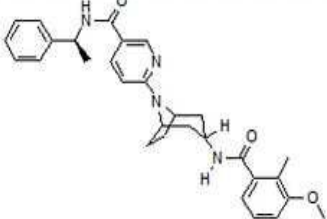
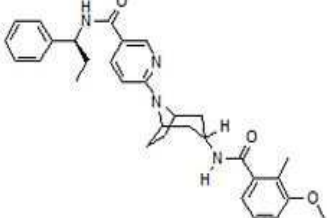
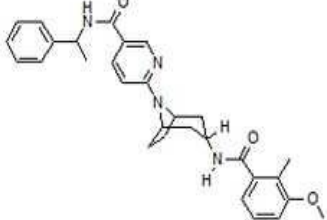
[0277]

	명칭 및 활성
 <p style="text-align: center;">구조</p>	<p>N-에틸-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-((1S)-1,2-디메틸프로필)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-((1R)-1,2-디메틸프로필)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-((1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>

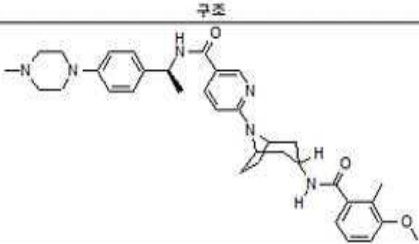
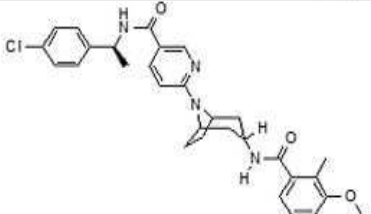
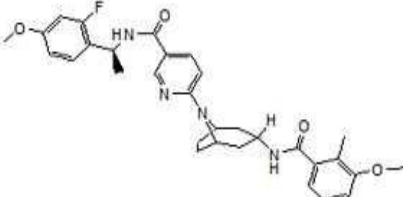
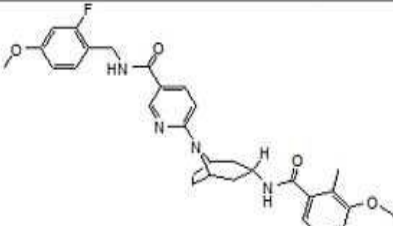
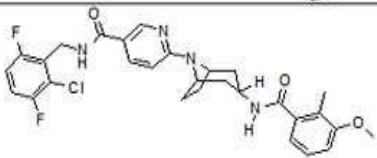
[0278]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-아제티딘-3-일-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((4-(1-메틸피리딘-4-일)페닐)메틸)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1S)-1-(4-(메틸옥시)페닐)에틸)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1R)-1-(4-(메틸옥시)페닐)에틸)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = D</p>

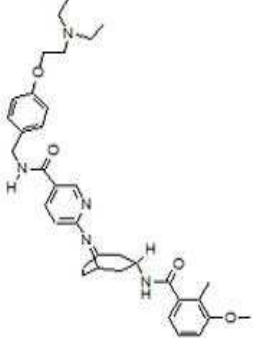
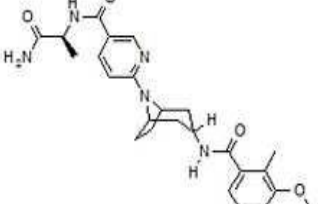
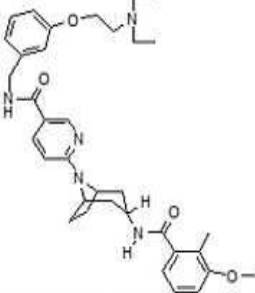
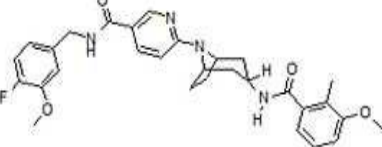
[0279]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1R)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐프로필]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1-페닐에틸)피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = A</p>

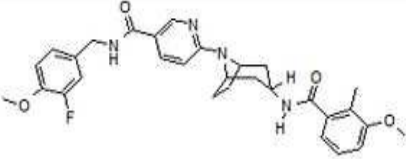
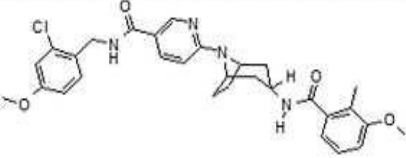
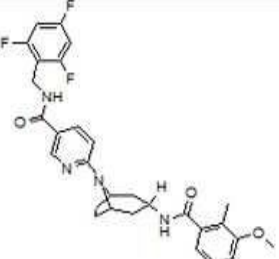
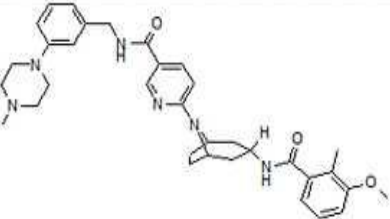
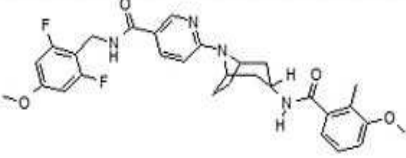
[0280]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-((1S)-1-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((1S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((1S)-1-(2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((2-플루오로-3,6-디플루오로페닐)에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

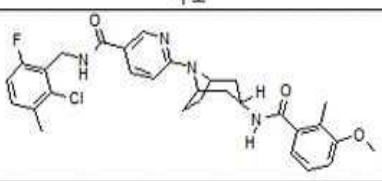
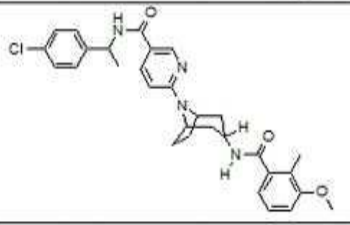
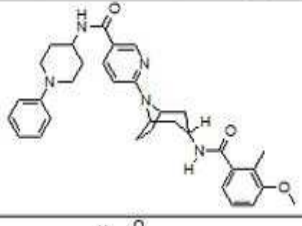
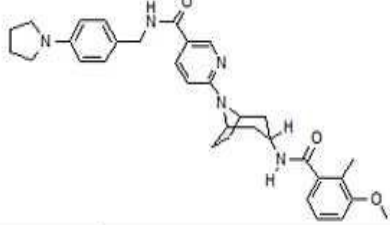
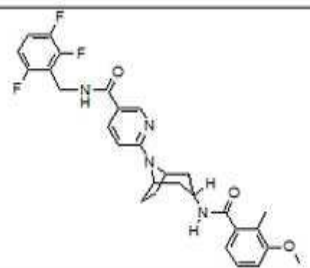
[0281]

구조	명칭 및 합성
	<p>N-((4-((2-((diethylamino)ethyl)oxy)phenyl)amino)-6-(3-endo-((2-methyl-3-(methylsulfonyl)phenyl)carbamoyl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyridin-3-yl)carbamate</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N-((1S)-2-amino-1-methyl-2-oxoethyl)-6-(3-endo-((2-methyl-3-(methylsulfonyl)phenyl)carbamoyl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyridin-3-yl)carbamate</p> <p>합성 = B</p>
	<p>N-((3-((2-((diethylamino)ethyl)oxy)phenyl)amino)-6-(3-endo-((2-methyl-3-(methylsulfonyl)phenyl)carbamoyl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyridin-3-yl)carbamate</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N-((4-(4-fluorophenyl)-3-(methylsulfonyl)phenyl)amino)-6-(3-endo-((2-methyl-3-(methylsulfonyl)phenyl)carbamoyl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyridin-3-yl)carbamate</p> <p>합성 = B</p>

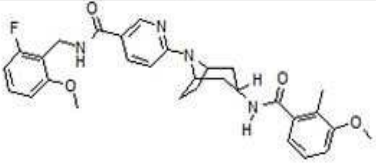
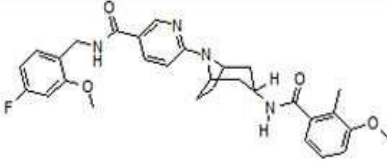
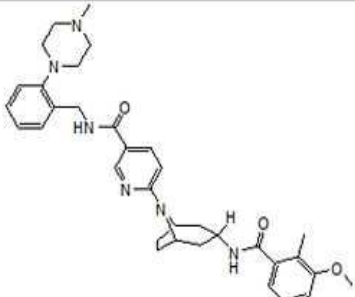
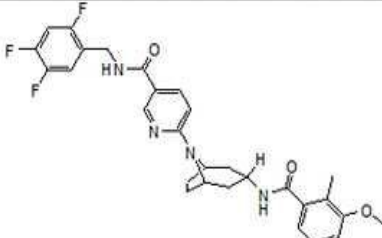
[0282]

구조	명칭 및 합성
	<p>N-((3-(4-(3,5-디메톡시페닐)아미노)-6-((2-메틸-3-((4-메톡시페닐)아미노)카르보닐)아미노)피리딘-5-일)프로필)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N-((3-(4-(3-클로로-5-메톡시페닐)아미노)-6-((2-메틸-3-((4-메톡시페닐)아미노)카르보닐)아미노)피리딘-5-일)프로필)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>6-((3-((2-((4-(2,3,5-트리플루오로페닐)아미노)카르보닐)아미노)피리딘-5-일)프로필)아미노)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>6-((3-((2-((4-(4-메틸피리딘-1-일)아미노)카르보닐)아미노)피리딘-5-일)프로필)아미노)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N-((2,6-디플루오로-4-((3-((2-((4-(3,5-디메톡시페닐)아미노)카르보닐)아미노)피리딘-5-일)프로필)아미노)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>

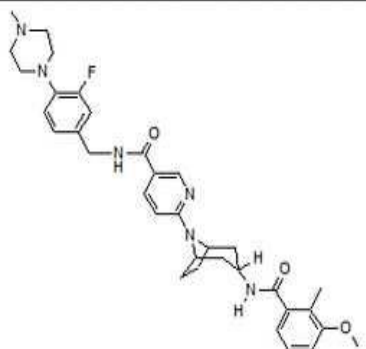
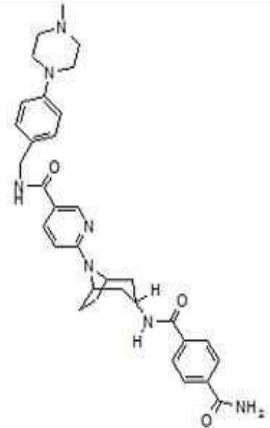
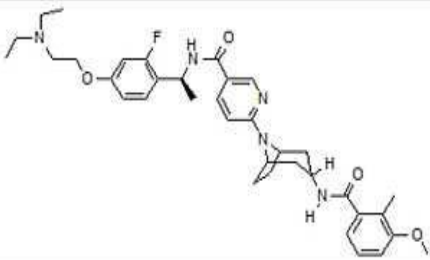
[0283]

구조	명칭 및 활성
	N-((2-(2-클로로-6-플루오로-3-메틸페닐)에틸)아미노)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 활성 = B
	N-((1-(4-클로로페닐)에틸)아미노)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드 활성 = A
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-페닐피리딘-4-일)피리딘-3-카복사미드 활성 = D
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((4-피리딘-1-일)페닐)메틸피리딘-3-카복사미드 활성 = B
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((2,3,6-트리플루오로페닐)에틸)피리딘-3-카복사미드 활성 = B

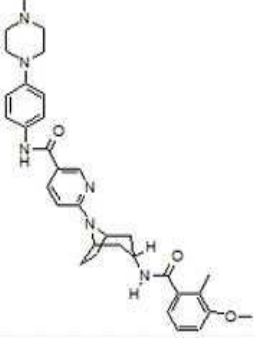
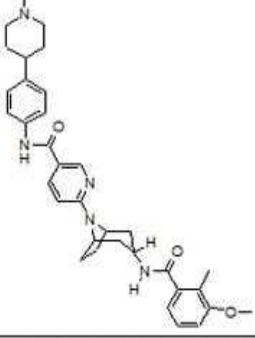
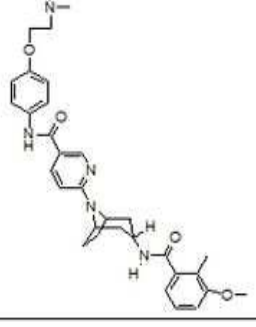
[0284]

구조	명칭 및 합성
	<p>N-[[2-(4-플루오로-6-(메틸옥시)피닐)메틸]-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = C</p>
	<p>N-[[4-(4-플루오로-2-(메틸옥시)피닐)메틸]-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = C</p>
	<p>6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[2-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐]메틸]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = C</p>
	<p>6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[[2,4,5-트리플루오로페닐]메틸]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = B</p>

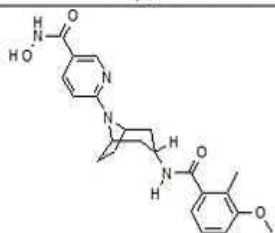
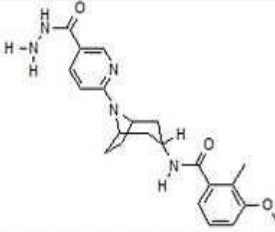
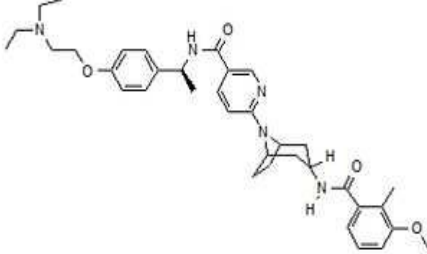
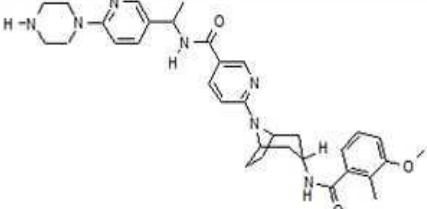
[0285]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메틸)-6-(3-엔트-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-((1S)-1-(4-((2-(디에틸아미노)에틸)옥시)-2-플루오로페닐)메틸)-6-(3-엔트-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

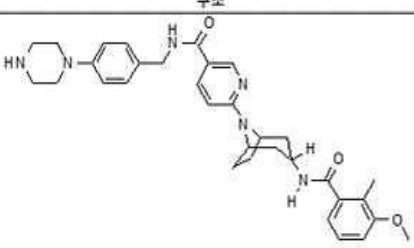
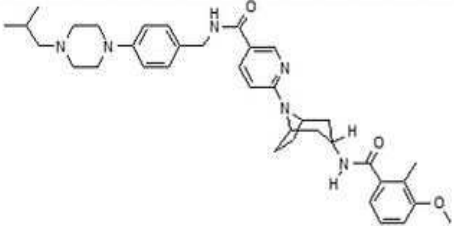
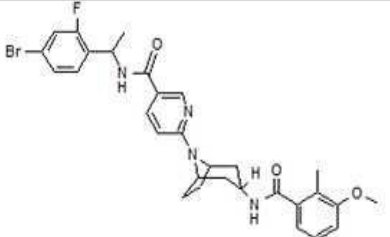
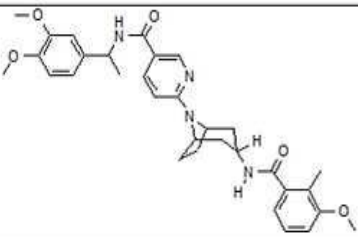
[0286]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-(4-((2-(디메틸아미노)메틸)옥시)페닐)-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사마이드</p> <p>활성 = B</p>

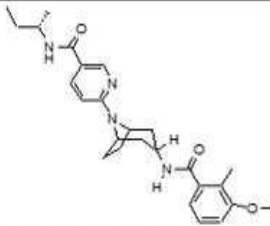
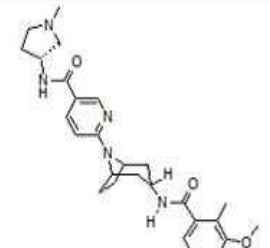
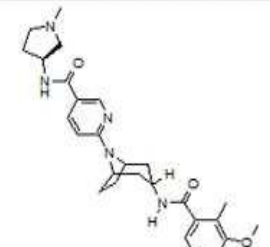
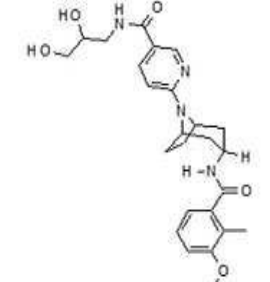
[0287]

구조	명칭 및 활성
	N-(히드록시-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	N-(8-(5-(히드라지노카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-메틸-3-(메틸술폰시)벤즈아미드 활성 = D
	N-((1S)-1-(4-(2-(디에틸아미노)에틸)옥시)페닐)-2-옥소-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(1-(6-피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸피리딘-3-카르복사미드 활성 = A

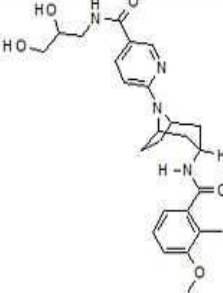
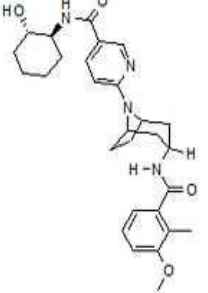
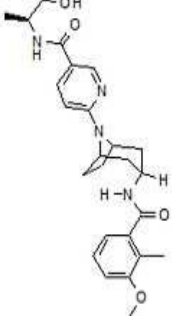
[0288]

구조	명칭 및 활성
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-[4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	N-[1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	N-[1-(3,4-비스(메틸옥시)페닐)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = B

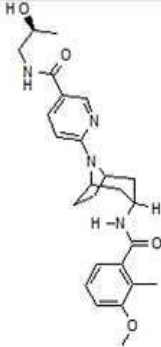
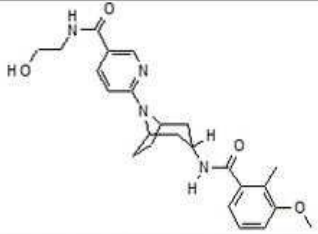
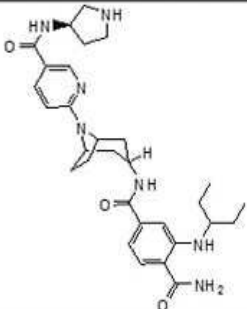
[0289]

구조	명칭 및 활성
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)피리딘]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-메틸프로필]피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)피리딘]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-1-메틸프로필]피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)피리딘]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3S)-1-메틸프로필]피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	N-(2,3-디하이드록시프로필)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸술폰시)피리딘]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 활성 = C

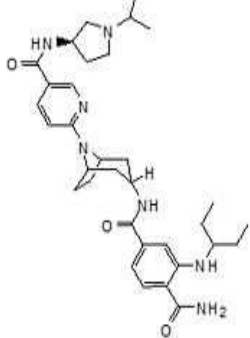
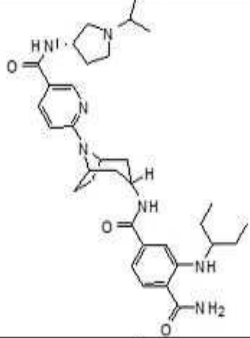
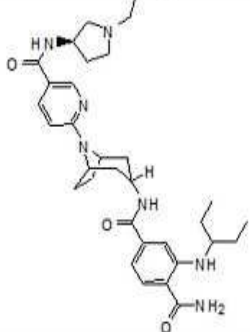
[0290]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로펜틸]-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]-6-[3-엔드-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = C</p>

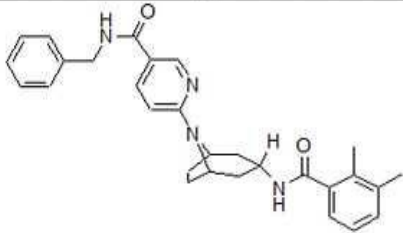
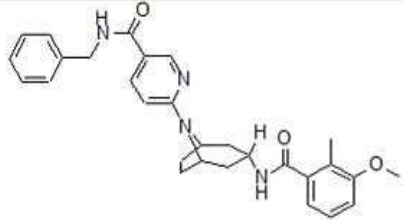
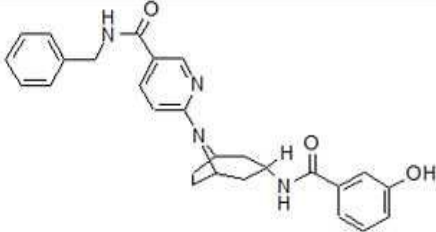
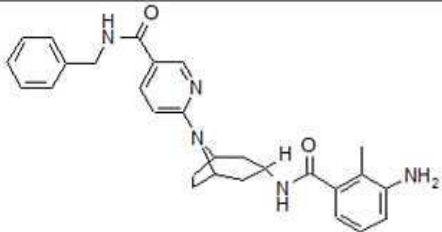
[0291]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-((2S)-2-히드록시프로필)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-(2-히드록시)에틸)-6-((3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)피닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>2-((1-에틸프로필)아미노)-N4-(8-(5-((3R)-피롤리딘-3-일아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

[0292]

구조	명칭 및 활성
	<p>2-((1-에틸피프로필)아미노)-N4-(8-(5- (((3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((1-에틸피프로필)아미노)-N4-(8-(5- (((3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((1-에틸피프로필)아미노)-N4-(8-(5- (((3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

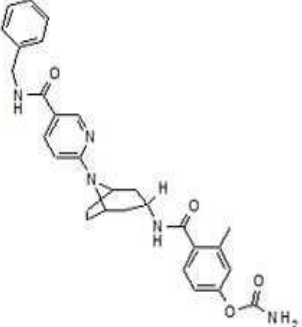
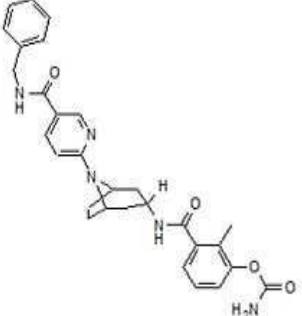
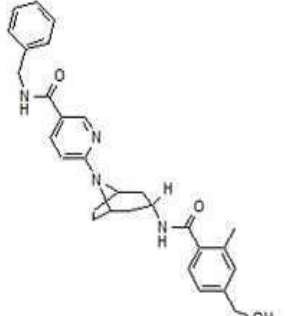
[0293]

구조	명칭 및 활성
	6-(3-엔도-((2,3-디메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = D
	6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메톡시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = A
	6-(3-엔도-((3-히드록시-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = C
	6-(3-엔도-((3-아미노-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드 활성 = D

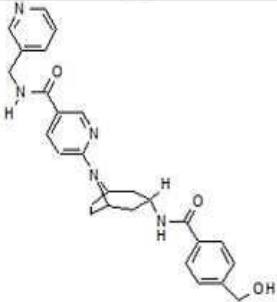
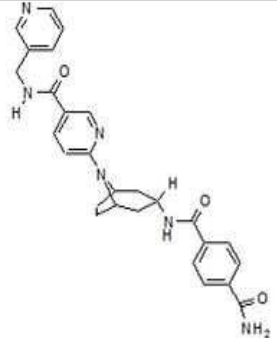
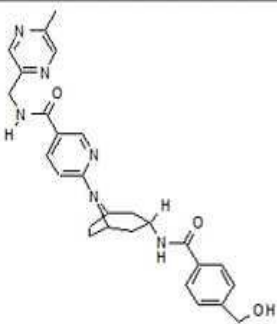
[0295]

구조	명칭 및 활성
	N-[8-(5-((4-페닐에틸)아미노)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]에틸-1,4-디카복사미드 활성 = A
	2-메틸-N-[8-(5-((4-페닐에틸)아미노)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]에틸-1,4-디카복사미드 활성 = B
	6-[3-엔도-((4-(히드록시메틸)페닐)카보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-N-((4-페닐에틸)피리딘-3-카복사미드 활성 = A
	2-메틸-N-[8-(5-((4-페닐에틸)아미노)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]에틸-1,3-디카복사미드 활성 = D

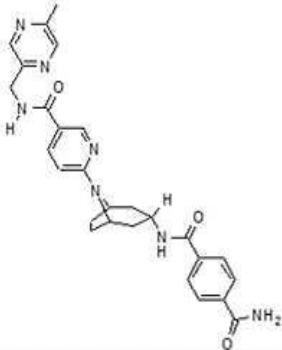
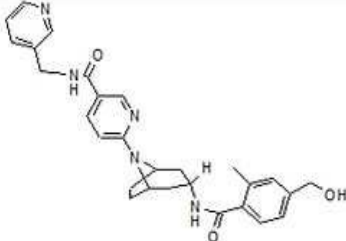
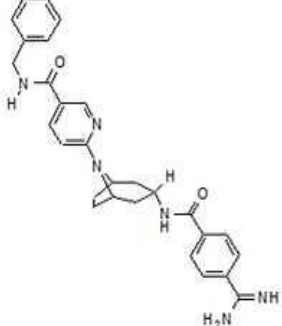
[0296]

구조	명칭 및 합성
	<p>3-메틸-4-((8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)아미노)카르보닐)페닐 카바메이트</p> <p>합성 = D</p>
	<p>2-메틸-3-((8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)아미노)카르보닐)페닐 카바메이트</p> <p>합성 = D</p>
	<p>6-(3-엔트-((4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>

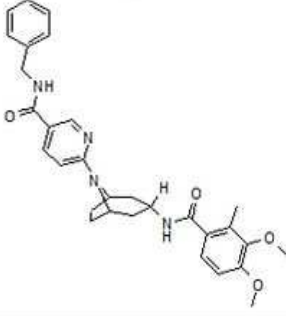
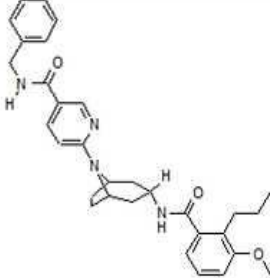
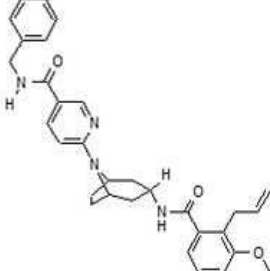
[0297]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-4-(4-((히드록시메틸)피리딘-2-일)카르보닐)아미노 >8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일]-N- (피리딘-3-일메틸)피리딘-3- 카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[8-(5-[(피리딘-3- 일메틸)아미노]카르보닐)피리딘-2- 일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일]펜젠-1,4-디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-[3-엔도-4-(4-((히드록시메틸)피리딘-2-일)카르보닐)아미노 >8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일]-N- [(5-메틸피리딘-2-일)메틸]피리딘-3- 카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>

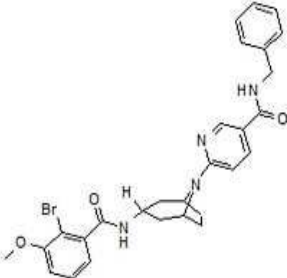
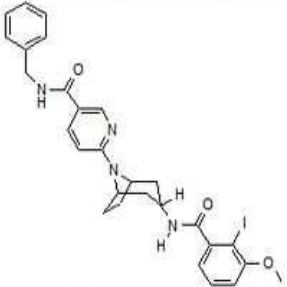
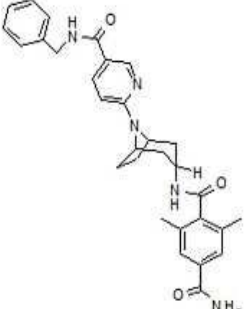
[0298]

구조	명칭 및 활성
	<p>N-(8-(5-((5-메틸피라진-2-일)메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-2-일)-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-(3-엔트-2-((4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-(3-엔트-2-((4-(아미노(메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = D</p>

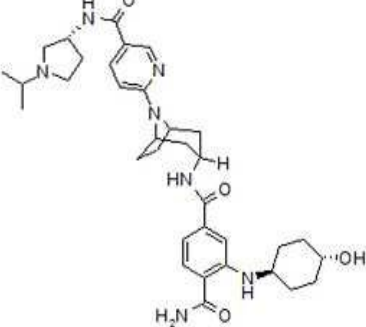
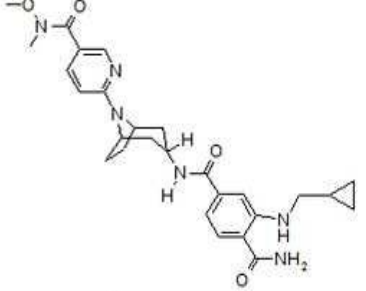
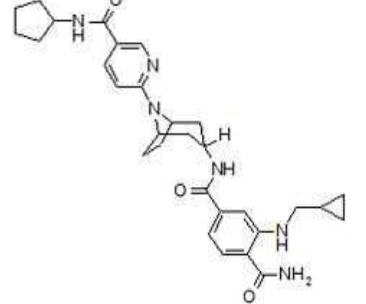
[0299]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3,4-비스(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((3-(메틸술폰시)-2-프로필페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((3-(메틸술폰시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

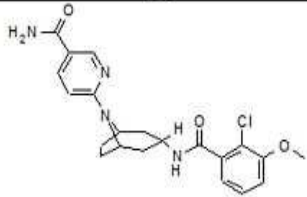
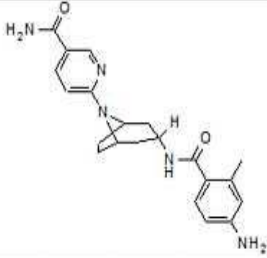
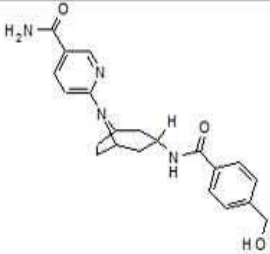
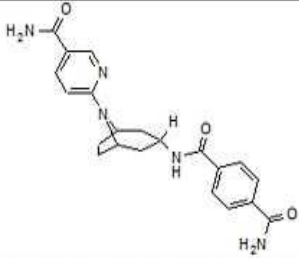
[0300]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-브로모-3-(메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(메틸메틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-아이요트-3-(메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-N-(메틸메틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>2,6-디메틸-N1-(6-((메틸메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

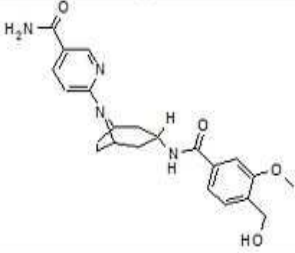
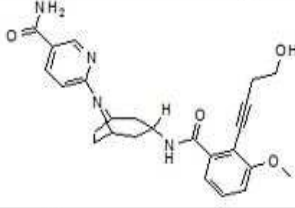
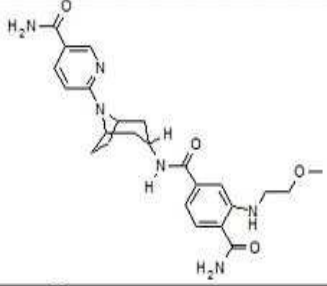
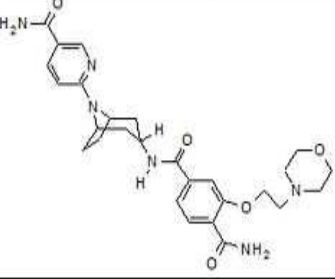
[0301]

구조	명칭 및 활성
	<p>2-[(4-트랜스-히드록시시클로헥실)아미노]-N4-[8-(5-[(1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노]카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-[(메틸(메틸옥사)아미노]카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N4-[8-(5-[(시클로헥실아미노]카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

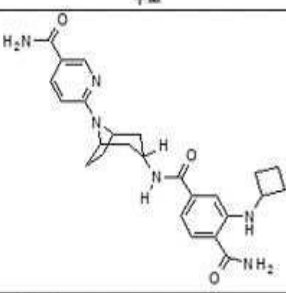
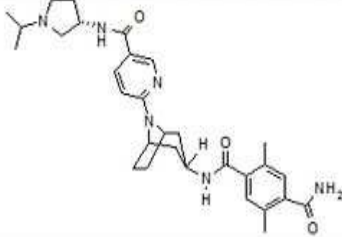
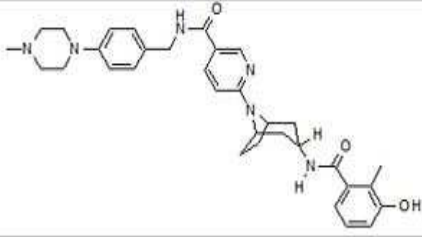
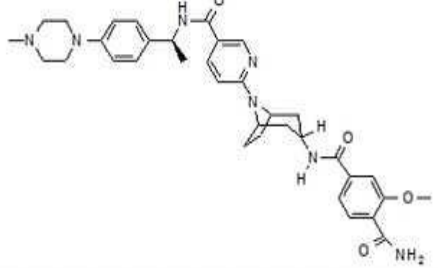
[0303]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-(3-엔도-((2-클로로-3-(메틸술폰시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-(3-엔도-((4-아미노-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-(3-엔도-((4-(히드록시메틸)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>

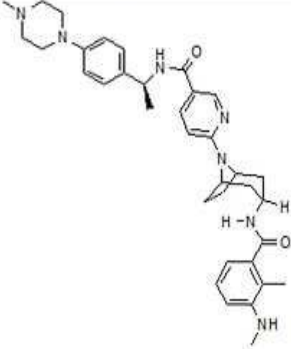
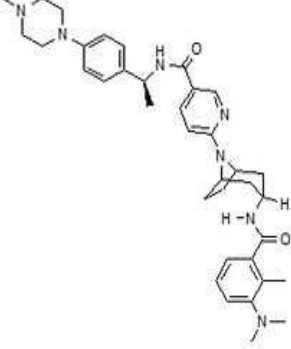
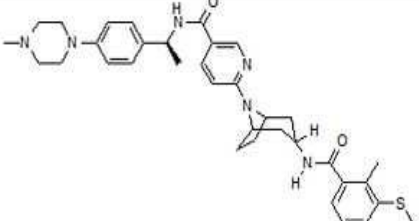
[0305]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((4-(히드록시메틸)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-(4-(히드록시메틸)-1-메틸옥시)-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N4-[8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-2-(2-(메틸옥시)에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-2-(2-(모르폴린-4-일)에틸)옥시벤젠-1,4-디카르복실레이트</p> <p>활성 = C</p>

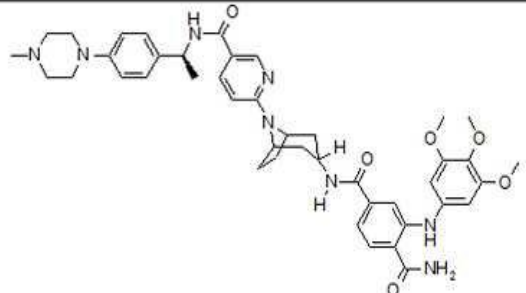
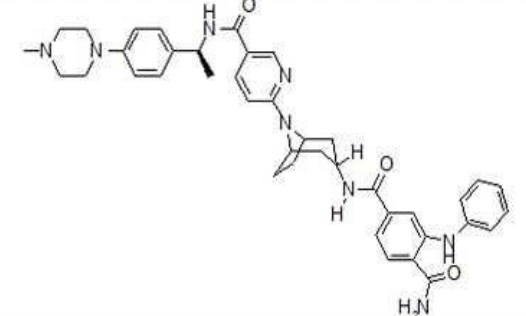
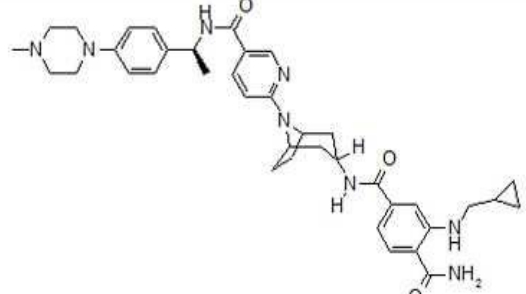
[0306]

구조	명칭 및 활성
	N4-(8-(5-(아미노카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(사클로부틸아미노)벤젠-1,4-디카복사미드 활성 = A
	2,5-디메틸-N-(8-(5-(((3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)아미노)카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드 활성 = A
	6-(3-엔도-((3-히드록시)-2-에틸페닐)카보닐아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(((1S)-1-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카복사미드 활성 = A
	2-(메틸옥시)-N4-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)에틸)아미노)카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드 활성 = A

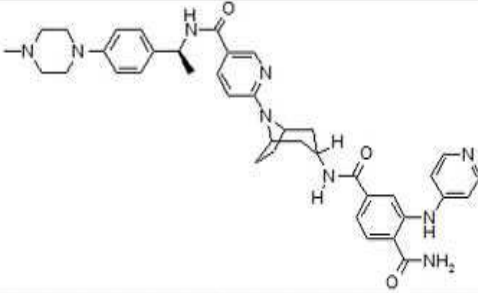
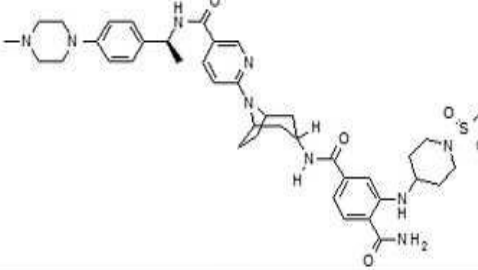
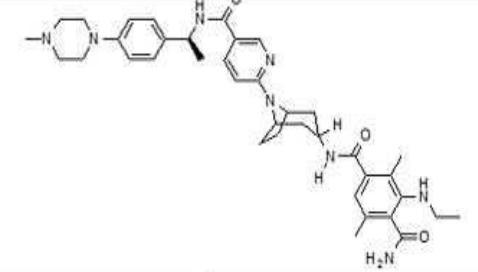
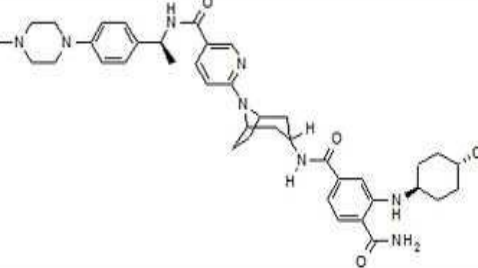
[0308]

구조	명칭 및 활성
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸아미노)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-[3-엔도-((3-(디메틸아미노)-2-메틸페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸티오)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

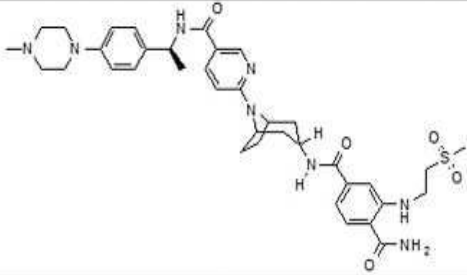
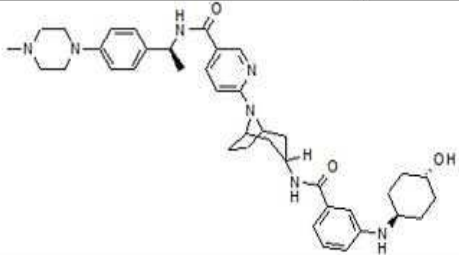
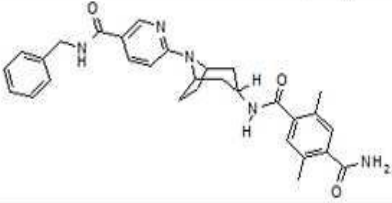
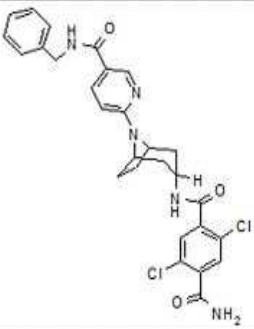
[0309]

	<p>N4-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔드-일)-2-((3,4,5- 트리스(메틸옥시)페닐)아미노)벤젠- 1,4-디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔드-일)-2-(페닐아미노)벤젠-1,4- 디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((시클로프로필메틸)아미노)-N4-(8- (5-(((1S)-1-(4-(4-메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>

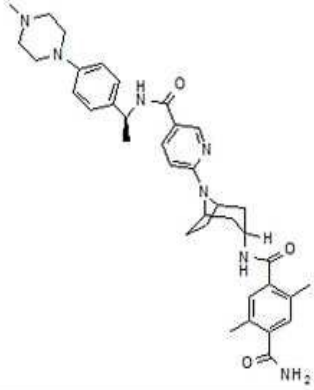
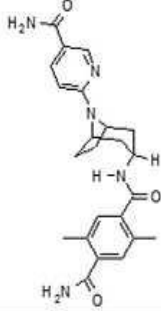
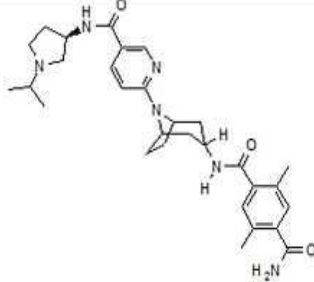
[0311]

	<p>N4-(8-(5-((((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토- 3-엔트-일)-2-(피리딘-4- 일아미노)벤젠-1,4- 디카르복실레이트</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-((((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토- 3-엔트-일)-2-[[1- (메틸설포닐)피페리딘-4- 일]아미노]벤젠-1,4-디카르복사이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>3-((에틸아미노)-2,5-디메틸-N1-(8-(5- ((((1S)-1-(4-(4-메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토- 3-엔트-일)벤젠-1,4-디카르복사이드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>2-(4-(4-트루프시(클로로젠실)아미노)- N4-(8-(5-((((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토- 3-엔트-일)벤젠-1,4-디카르복사이드</p> <p>활성 = A</p>

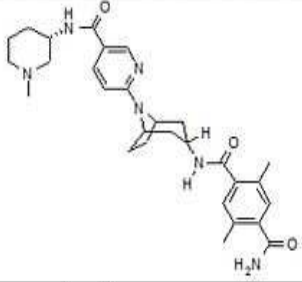
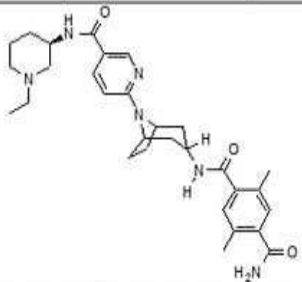
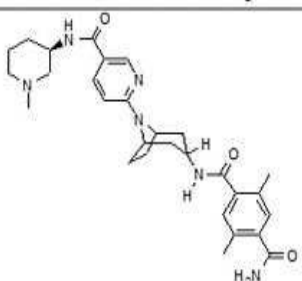
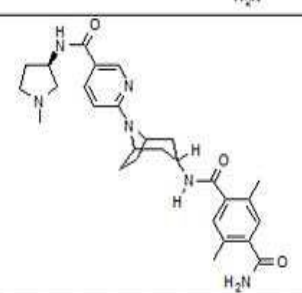
[0312]

	<p>N4-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르복실)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔드-일)-2-((2- (메틸설포닐)에틸)아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>6-(3-엔드-((3-((4- 히드록시시클로헥실)아미노)페닐)카 르복실)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N- ((1S)-1-(4-(4-메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>2,5-디에틸-N-(8-(5- ((페닐에틸)아미노)카르복실)피리딘- 2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디클로로-N-(8-(5- ((페닐에틸)아미노)카르복실)피리딘- 2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

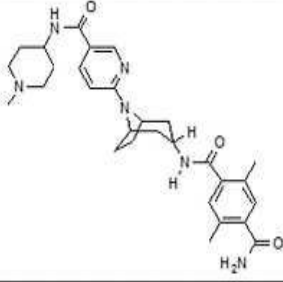
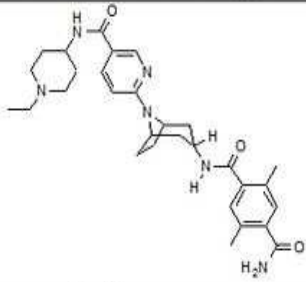
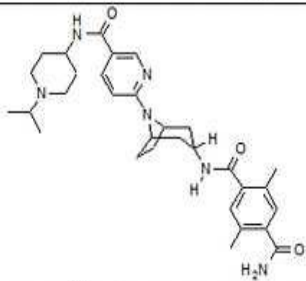
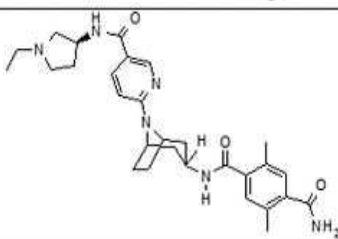
[0313]

	<p>2,5-디메틸-N-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(아미노카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일)-2,5-디메틸벤젠-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디메틸-N-(8-(5-(((3R)-1-(1- 메틸에틸)피롤리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

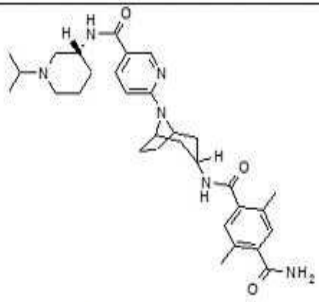
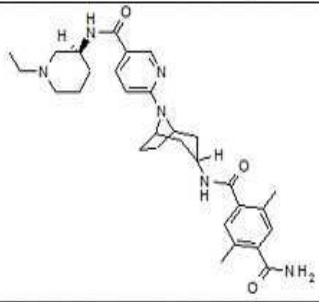
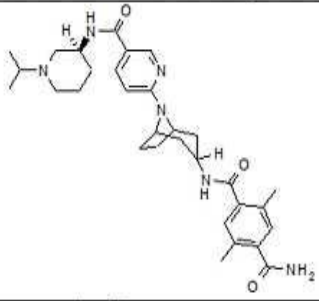
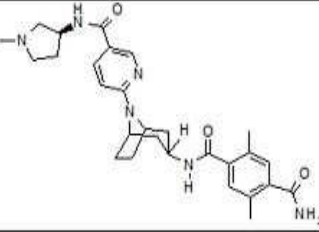
[0314]

	<p>2,5-디메틸-N-(8-((5-((3S)-1- 메틸피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트- 일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-((5-((3R)-1-에틸피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)- 2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디메틸-N-(8-((5-((3R)-1- 메틸피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트- 일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디메틸-N-(8-((5-((3R)-1- 메틸피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트- 일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

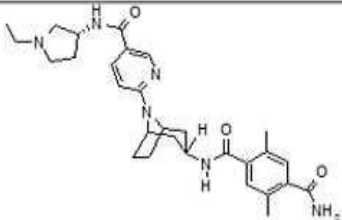
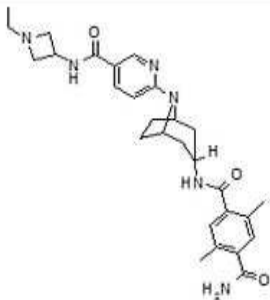
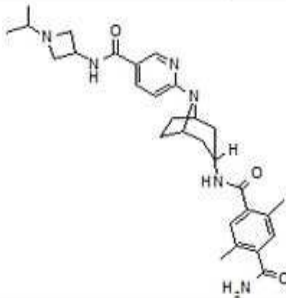
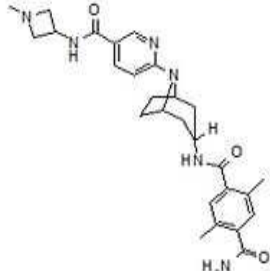
[0315]

	<p>2,5-디메틸-N-[(8-{5-[(1- 메틸피페리딘-4- 일)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일] 벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-[(8-{5-[(1-메틸피페리딘-4- 일)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]- 2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>2,5-디메틸-N-[(8-{5-[(1- 메틸에틸)피페리딘-4- 일)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일] 벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-[(8-{5-[(3S)-1-메틸피페리딘-3- 일)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]- 2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

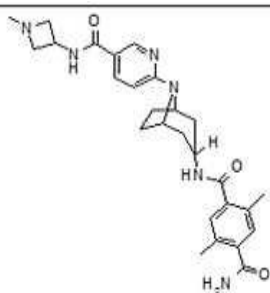
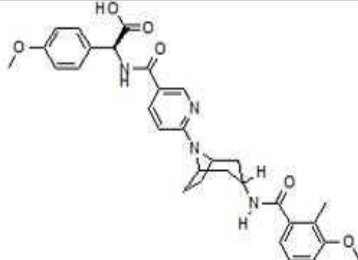
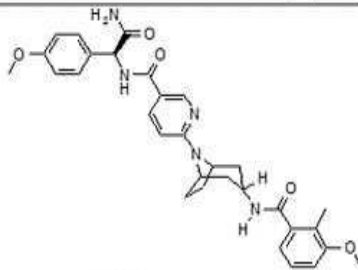
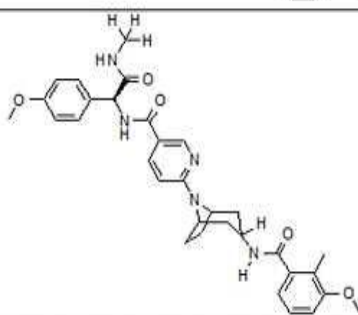
[0316]

	<p>2,5-디메틸-N-(8-(5-((3R)-1-(1- 메틸에틸)피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도- 일)엔렌-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-((3S)-1-에틸피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)- 2,5-디메틸엔렌-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>2,5-디메틸-N-(8-(5-((3S)-1-(1- 메틸에틸)피페리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도- 일)엔렌-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>2,5-디메틸-N-(8-(5-((3S)-1- 메틸피롤리딘-3- 일)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도- 일)엔렌-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

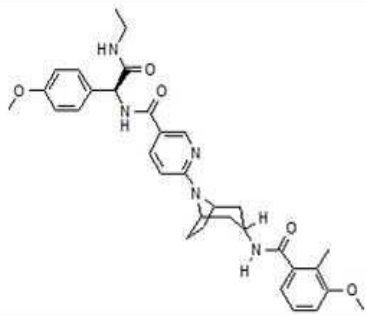
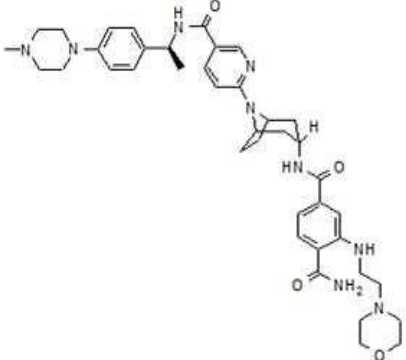
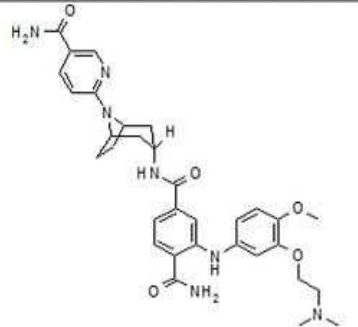
[0317]

	<p>N-[8-{5-[(1-(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일)아미노]카복보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[8-{5-[(1-에틸아제티딘-3-일)아미노]카복보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디메틸-N-[8-{5-[(1-(1-메틸에틸)아제티딘-3-일)아미노]카복보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2,5-디메틸-N-[8-{5-[(1-에틸아제티딘-3-일)아미노]카복보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

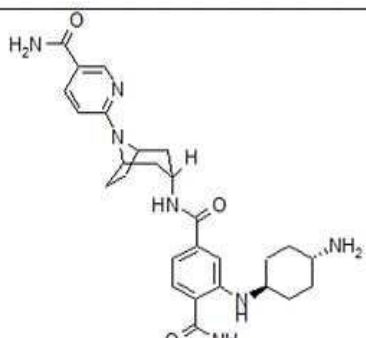
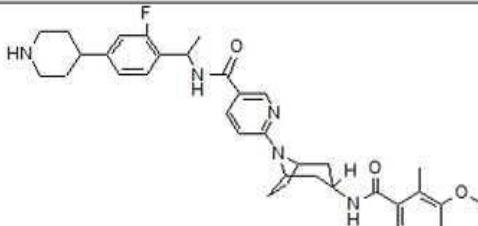
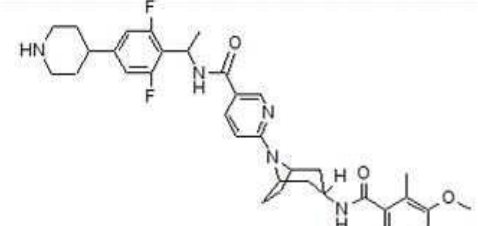
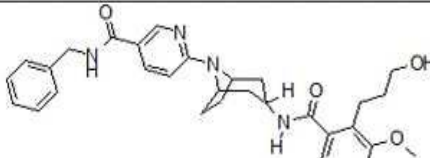
[0318]

	<p>메틸 (2S)-((6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일)카르보닐)아미노[[4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트</p> <p>활성 = C</p>
	<p>(2S)-((6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일)카르보닐)아미노[[4-(메틸옥시)페닐]에타노산</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-((1S)-2-아미노-1-(4-(메틸옥시)페닐)-2-옥소에틸)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N-((1S)-2-(메틸아미노)-1-(4-(메틸옥시)페닐)-2-옥소에틸)-6-(3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>

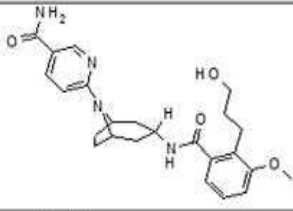
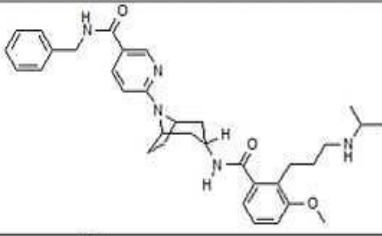
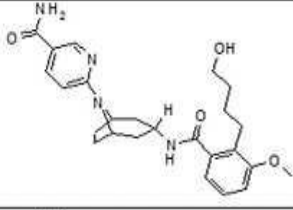
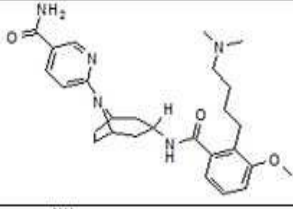
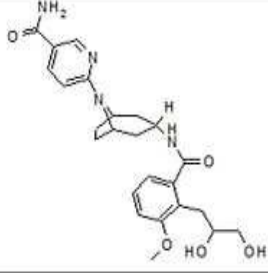
[0319]

	<p>N-((1S)-2-((4- (메틸옥시)페닐)-2-옥스에틸)-5-(3- 엔도-[[2-메틸-3- (메틸옥시)페닐]카르보닐]아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8- 일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-(8-(5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐]피리- 딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트- 3-엔도-일)-2-((2-모르폴린-4- 일)에틸)아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-(아미노카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일)-2-((3-((2- (디메틸아미노)에틸)옥시)-4- (메틸옥시)페닐)아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

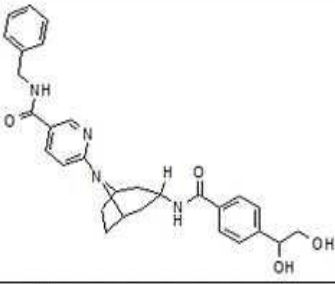
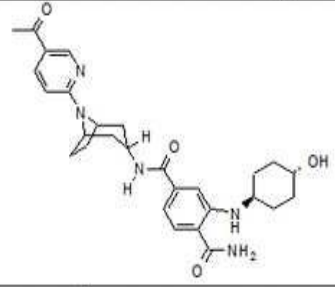
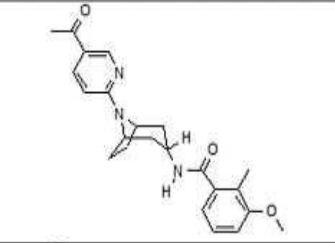
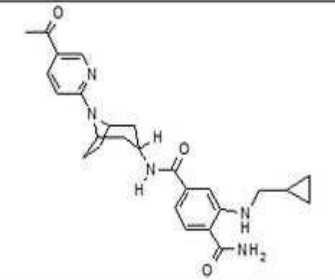
[0320]

	<p>N4-(8-{5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(트랜스-4-아미노시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[1-(2-플루오로-4-피페리딘-4-일피넌)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)피넌)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[1-(2,6-디플루오로-4-피페리딘-4-일피넌)에틸]-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)피넌)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>6-[3-엔도-((2-(3-히드록시프로필)피넌)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

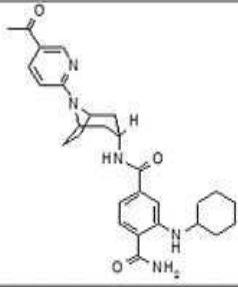
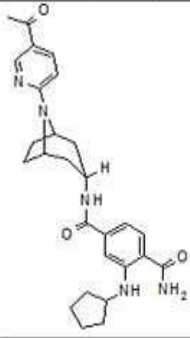
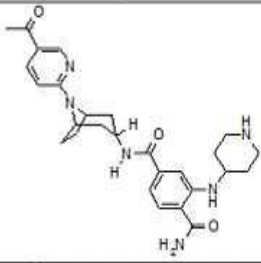
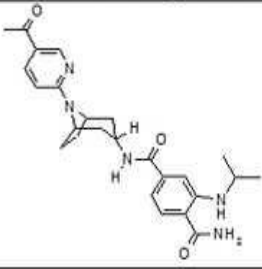
[0321]

	<p>6-((3-엔도-((2-(3-(히드록시메틸)피리딘-3- (메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8- 일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-(3-(1- 메틸에틸)아미노)피리딘)-3- (메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N- (피리딘에틸)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-(4-(히드록시메틸)피리딘)-3- (메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8- 일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-(4- (디메틸아미노)피리딘)-3- (메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8- 일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>6-((3-엔도-((2-(2,3- 디히드록시피리딘)-3- (메틸옥시)피리딘)카르보닐)아미노)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8- 일)피리딘-3-카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>

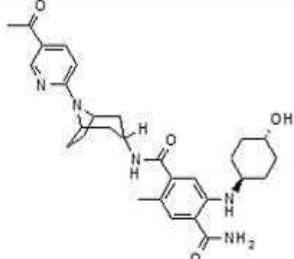
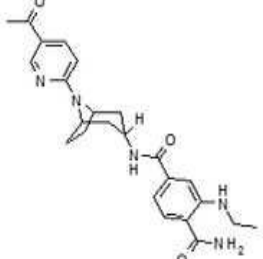
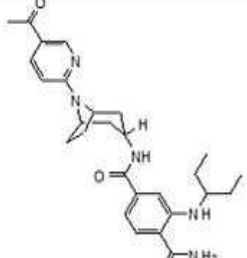
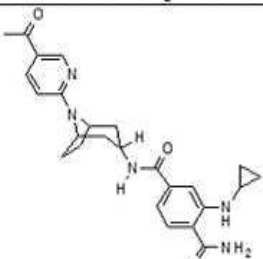
[0322]

	<p>6-[3-엔도-4-((4-(1,2- 디히드록시에틸)페닐)카르보닐)아미 노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]- N-(페닐메틸)피리딘-3-카복사마이드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]- 2-((트랜스-4- 히드록시(시클로헥실)아미노)벤젠- 1,4-디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]- 2-메틸-3-(메틸옥시)벤즈아미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]- 2-(시클로프로필메틸)아미노)벤젠- 1,4-디카복사마이드</p> <p>활성 = A</p>

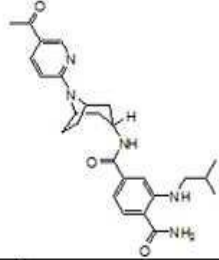
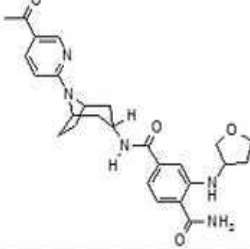
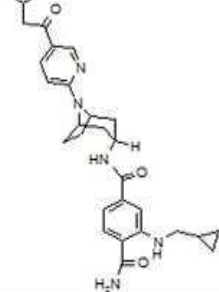
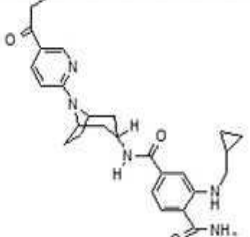
[0323]

	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(4-카복실아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(4-카복실아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(4-카복실아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(4-카복실아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

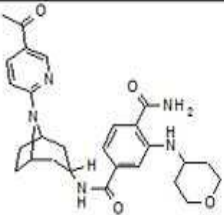
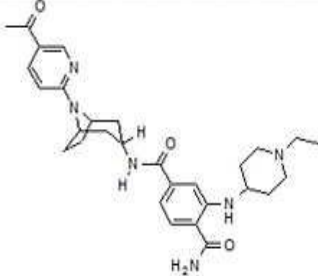
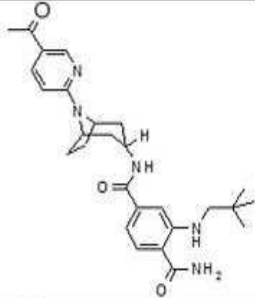
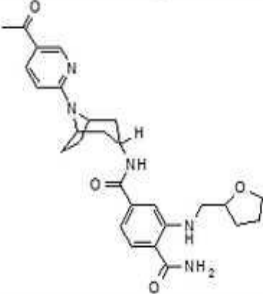
[0324]

	<p>N-[8-(5-(4-ethylpyridin-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-((trans-4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)amino)-2-methylbenzamide-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-(4-ethylpyridin-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(ethylamino)benzamide-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-(4-ethylpyridin-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-((1-ethylpropyl)amino)benzamide-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-(4-ethylpyridin-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(cyclopropylamino)benzamide-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>

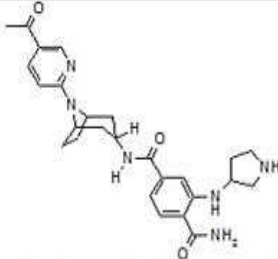
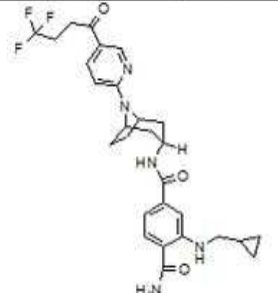
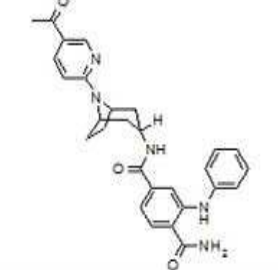
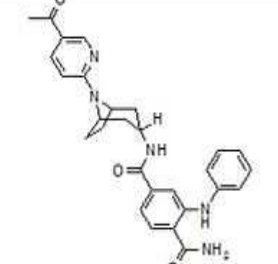
[0325]

	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(테트라하드로푸란-3-일아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-[5-(3-메틸부타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-프로판노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

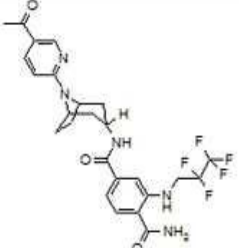
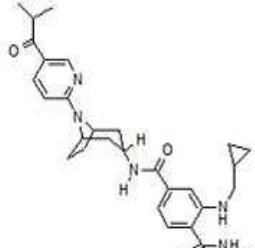
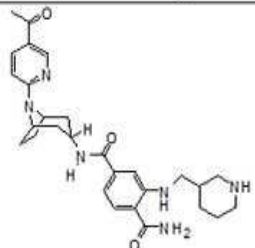
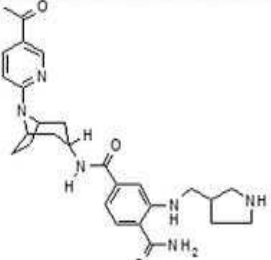
[0326]

	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2-[(1-에틸피페리딘-4-일)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2-[(테트라하이드로퓨란-2-일)에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

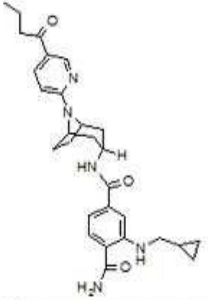
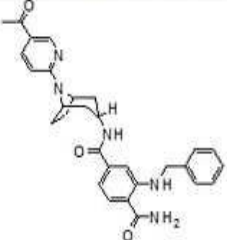
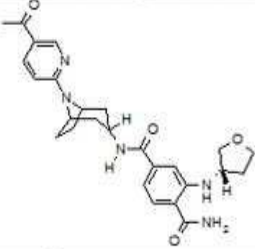
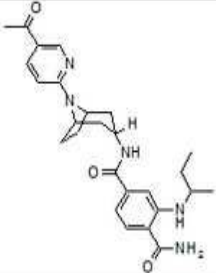
[0327]

	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(피롤리딘-3-일아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((시클로프로필메틸)아미노)-N4-(8-(5-(4,4,4-트리플루오로부타노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(페닐아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(2-아미노에틸)아미노벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

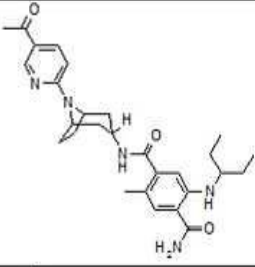
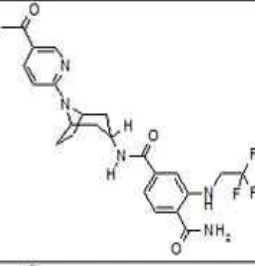
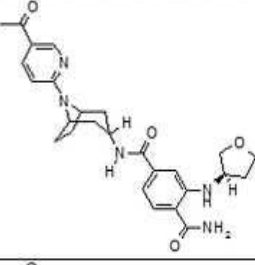
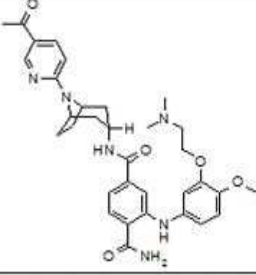
[0328]

	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-[5-(2-메틸프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(피롤리딘-3-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

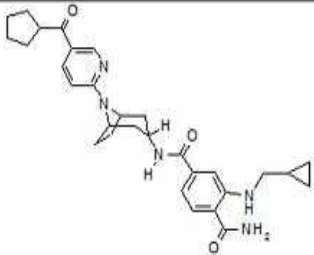
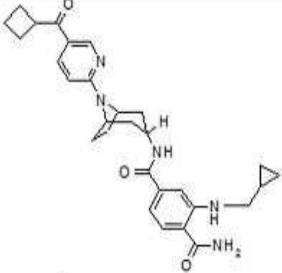
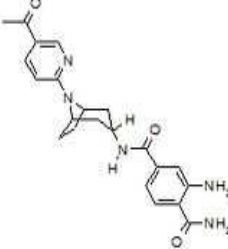
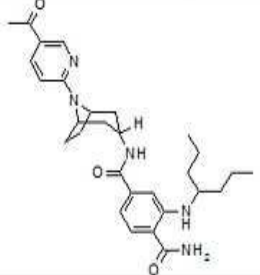
[0329]

	<p>N4-[8-(5-부탄노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(페닐메틸)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(3S)-테트라하드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

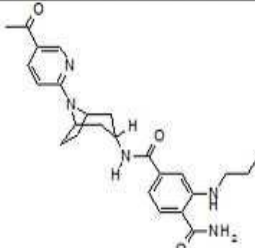
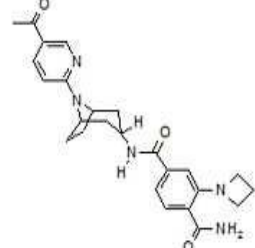
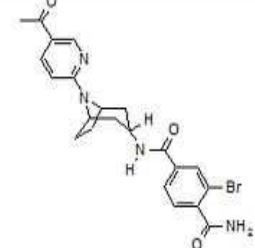
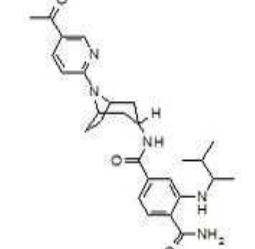
[0330]

	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-5-(1-에틸프로필)아미노-2-에틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(3R)-테트라하이드로퓨란-3-일아미노-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)옥시)-4-(메틸옥시)페닐아미노-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

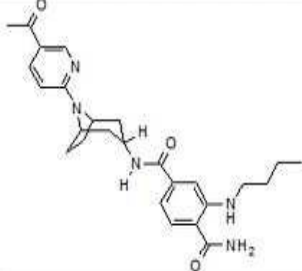
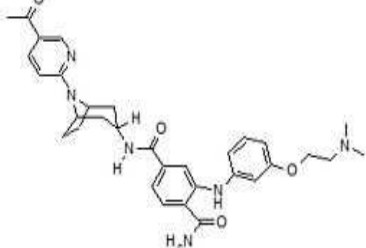
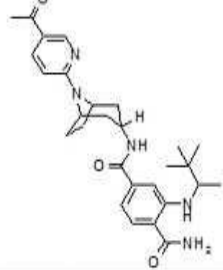
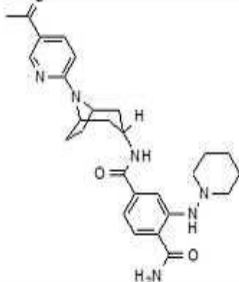
[0331]

	<p>N4-(8-(5-(시클로펜틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-[[[시클로프로필메틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N4-(8-(5-(시클로부틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-[[[시클로프로필메틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N4-(8-(5-(아세틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-아미노벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-(8-(5-(아세틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-[(1-(프로필메틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

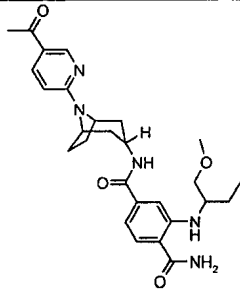
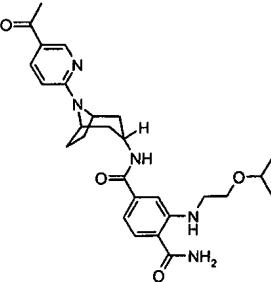
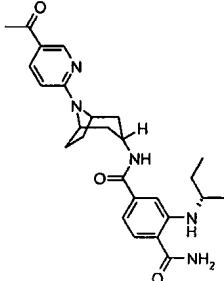
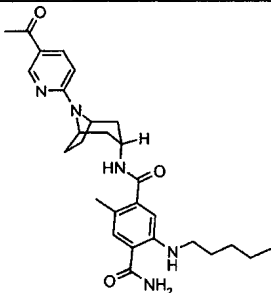
[0332]

	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-아제티딘-1-일벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-프로판오일벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-((1,2-디메틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

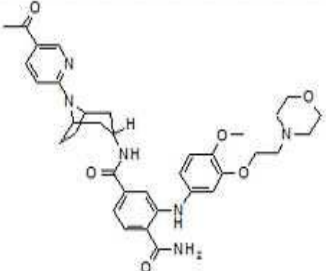
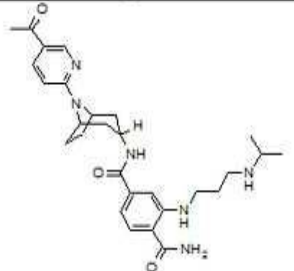
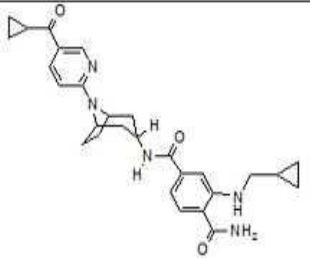
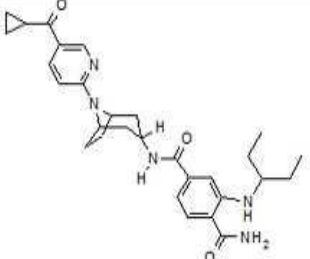
[0333]

	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-(부틸아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(3-{2-(디메틸아미노)에틸}옥시)페닐]아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일]-2-(피페리딘-1-일아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>합성 = A</p>

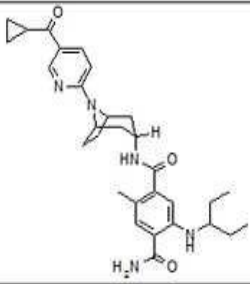
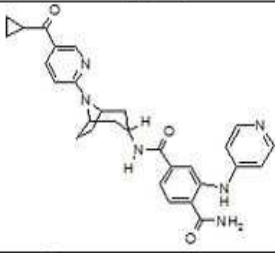
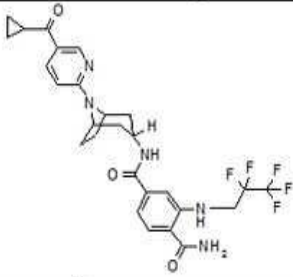
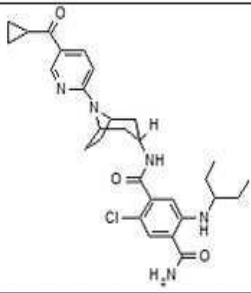
[0335]

	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-((1-(4-아미노페닐)피리딘-2-일)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-((2-((1-(4-아미노페닐)피리딘-2-일)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-((1S)-1-(4-아미노페닐)피리딘-2-일)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-((2-((1-(4-아미노페닐)피리딘-2-일)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드)아미노)-1,4-디하이드로피리딘-3-카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

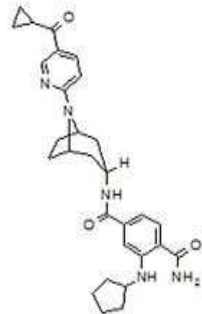
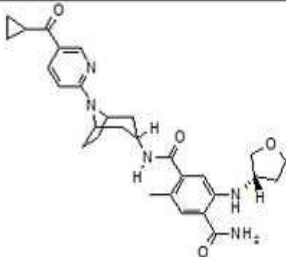
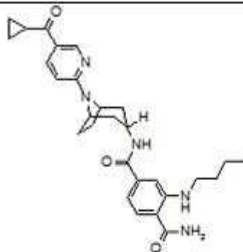
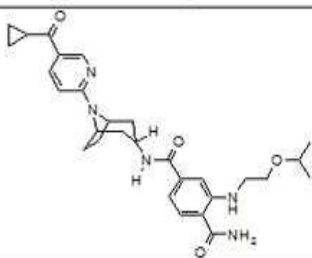
[0336]

	<p>N4-[(8-(5-(4-(3-(2-(4-((4-(4-메틸옥시)-3-(2-모르폴린-4-일)에틸)옥시)피리딘)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[(8-(5-(4-(3-(2-(4-((3-(1-메틸에틸)아미노)프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = B</p>
	<p>N4-[(8-(5-(4-(3-(2-(4-((4-(4-시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-((4-시클로프로필메틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-[(8-(5-(4-(3-(2-(4-((4-(4-시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-(1-에틸프로필)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

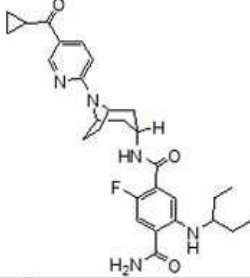
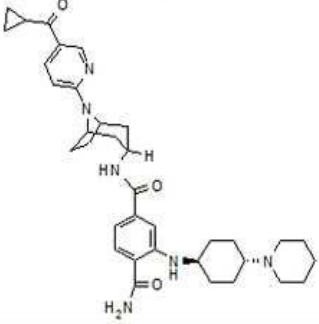
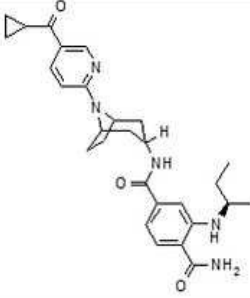
[0337]

	<p>N4-(8-{5-(시클로프로필메틸)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔-2-일)-5-[(1-에틸아미노)-2-아미노-4-카복사미드]</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-{5-(시클로프로필메틸)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔-2-일)-2-(피리딘-4-일아미노)-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-{5-(시클로프로필메틸)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔-2-일)-2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-시클로프로필메틸-N4-(8-{5-(시클로프로필메틸)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔-2-일)-5-[(1-에틸아미노)-2-아미노-4-카복사미드]</p> <p>활성 = A</p>

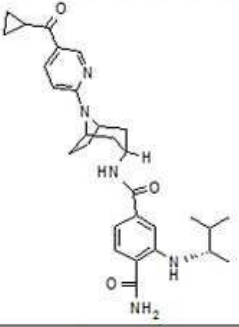
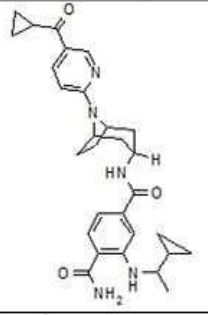
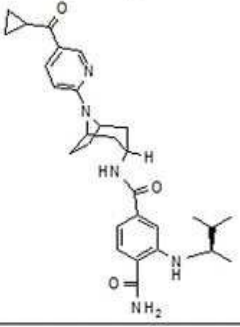
[0338]

	<p>N-8-(5-(시클로프로필메틸아미노)-N⁴-(8-(5-((S)-프로판로일카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-9일)펜텐-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-8-(5-(시클로프로필메틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-9일-2-메틸-6-(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일아미노]펜텐-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-(부틸아미노)-N⁴-(8-(5-(시클로프로필메틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-9일)펜텐-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N⁴-(8-(5-(시클로프로필메틸카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-9일)-2-(2-(1-에틸에틸)옥시)에틸아미노]펜텐-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = A</p>

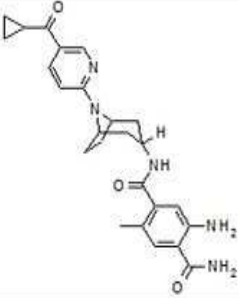
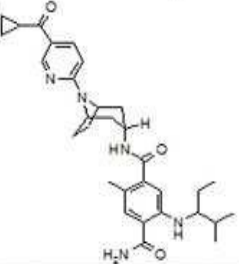
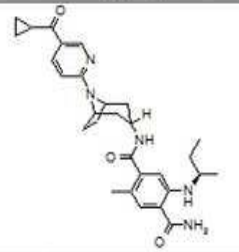
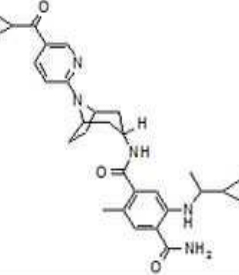
[0339]

	<p>N-(8-{5- (S)-cyclopropylmethylcarbamoyl}pyridin-2- yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3- yl)-5-((1S)-ethylpiperidin-2- yl)-2-fluorobenzen-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-{5- (S)-cyclopropylmethylcarbamoyl}pyridin-2- yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3- yl)-2-((trans-4-piperidin-1- yl)-piperidin-2-yl)-1,4- dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-(8-{5- (S)-cyclopropylmethylcarbamoyl}pyridin-2- yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3- yl)-2-((1R)-1- methylpiperidin-2-yl)-1,4- dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>

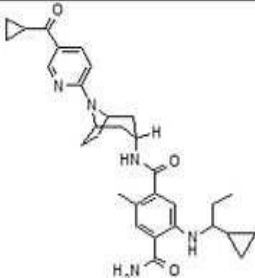
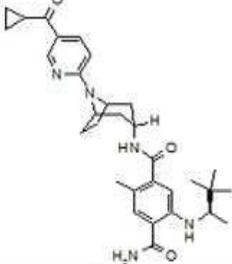
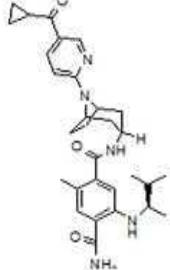
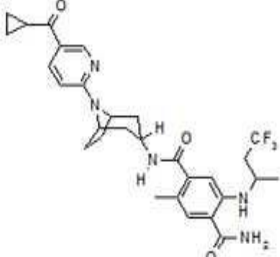
[0341]

	<p>N4-{8-[(5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔트-일)-2-[(1S)-1,2- 디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-{8-[(5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔트-일)-2-[(1- 시클로프로필에틸)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N4-{8-[(5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔트-일)-2-[(1R)-1,2- 디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

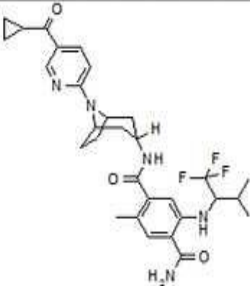
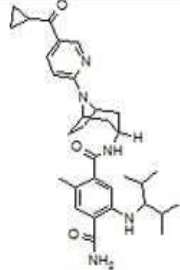
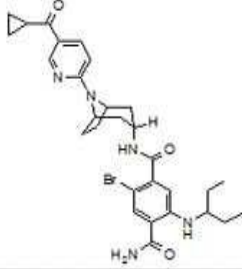
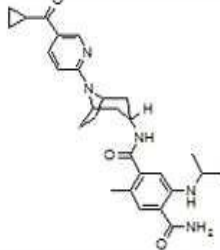
[0342]

	<p>5-아미노-N-(8-(5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔드-일)-2-메틸벤젠-1,4-디카복사이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔드-일)-5-((1-에틸-2-메틸프로필)아미노)-2-메틸벤젠-1,4-디카복사이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔드-일)-2-메틸-5-((1R)-1-메틸프로필)아미노)-2-메틸벤젠-1,4-디카복사이드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔드-일)-5-((1-시클로프로필메틸)아미노)-2-메틸벤젠-1,4-디카복사이드</p> <p>활성 = A</p>

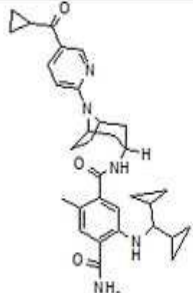
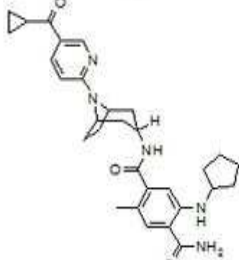
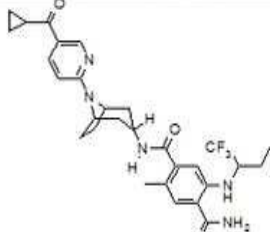
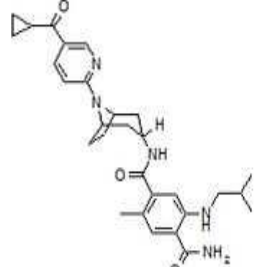
[0343]

	<p>N-(8-{5- (시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-5-((1- 시클로프로필메틸카보닐)아미노)-2- 메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-2-메틸-5-((1R)-1,2,2- 트리메틸프로필)아미노)-2- 메틸벤젠-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-5-((1R)-1,2- 디메틸프로필)아미노)-2-메틸벤젠- 1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-2-메틸-5-((3,3,3- 트리플루오로-1- 메틸프로필)아미노)-2- 메틸벤젠-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

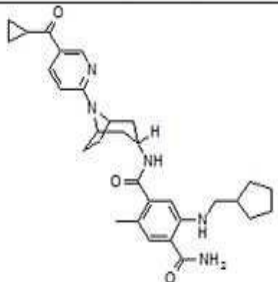
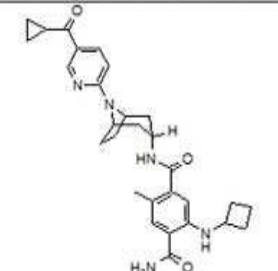
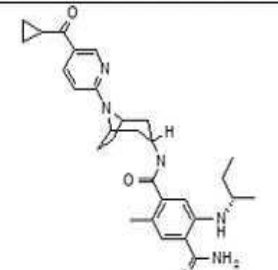
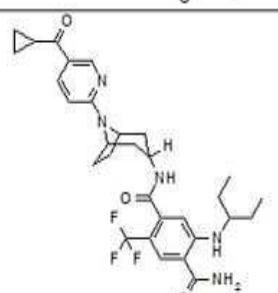
[0344]

	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸-5-[(2-메틸-1- (트리플루오로메틸)프로필)아미노]벤 젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸-5-[(2-메틸-1-(1- 메틸에틸)프로필)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-5-[(1- 에틸프로필)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸-5-[(1- 메틸에틸)아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>





[0345]

	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-5- [[디시클로프로필메틸]아미노]-2- 메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>5-(시클로헥실아미노)-N-(8-{5- (시클로프로필카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸벤젠-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸-5-[(1- (트리플루오로메틸)프로필)아미노]벤 젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔도-일}-2-메틸-5-[(2- 메틸프로필)아미노]벤젠-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

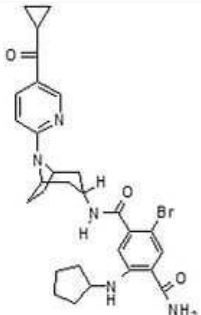
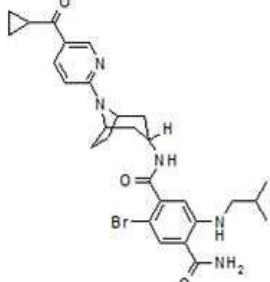
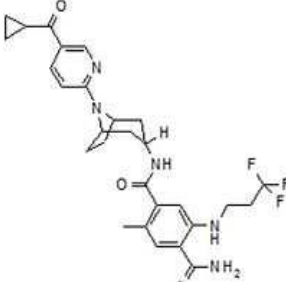
[0346]

	<p>5-[(시클로프로필메틸)아미노]-N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>5-(시클로부틸아미노)-N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-메틸-5-[(1S)-1-메틸프로필]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

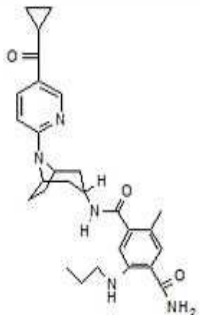
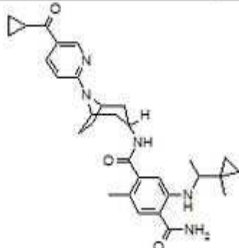
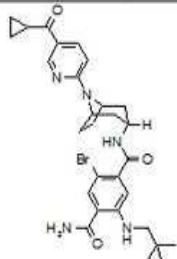
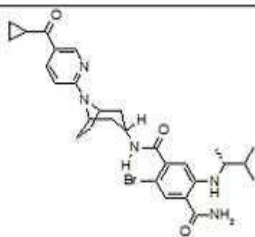
[0347]

	<p>2-(cyclopropylmethyl)-N-(8-{5-[(S)-cyclopropylmethylcarbamoyl]pyridin-2-yl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-[(1R)-1-methylpropan-2-yl]-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-(cyclopropylmethyl)-N-(8-{5-[(S)-cyclopropylmethylcarbamoyl]pyridin-2-yl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-[(1-methylpropan-2-yl)-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-[(S)-cyclopropylmethylcarbamoyl]pyridin-2-yl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-[(2,2-dimethylpropan-1-yl)-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-[(S)-cyclopropylmethylcarbamoyl]pyridin-2-yl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)-2-methylpropan-1,4-dicarboxamide</p> <p>활성 = A</p>

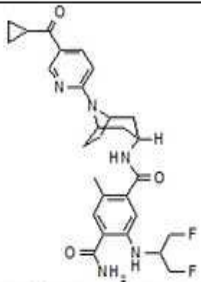
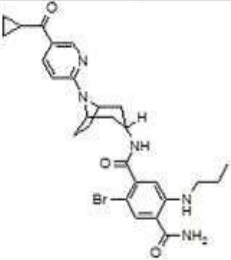
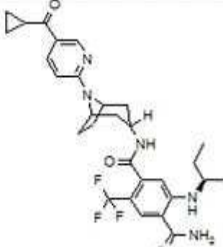
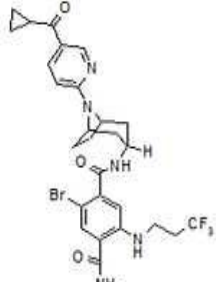
[0348]

	<p>2-브로모-5-((시클로프로필메틸아미노)-N-(8-5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)-5-(2-메틸프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)-2-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

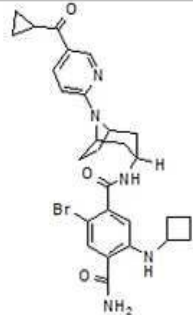
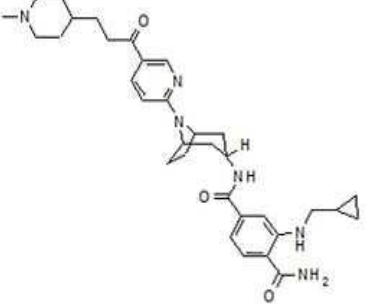
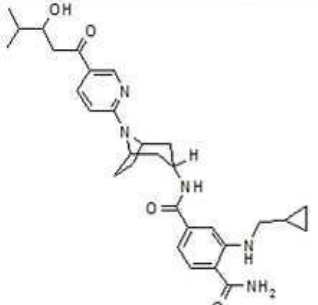
[0349]

	<p>N-(8-(5-(시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-메틸-5-(프로필아미노)피렌-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-(5-(시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-메틸-5-((1-(1-메틸시클로프로필)에틸아미노)엔젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-(5-(시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-5-((2,2-디메틸프로필)아미노)피렌-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-(5-(시클로프로필메틸카보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-5-((1R)-1,2-디메틸프로필)아미노)피렌-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

[0350]

	<p>N-(8-{5-(4- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3- 엔드-일)-5-{2-(2-플루오로-1- (플루오로메틸)에틸)아미노}-2- 메틸페닐-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-{5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3- 엔드-일)-5-(프로필아미노)페닐-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3- 엔드-일)-5-{(1R)-1- 메틸프로필)아미노}-2- (트리플루오로메틸)페닐-1,4- 디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-브로모-N-(8-{5-((시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3- 엔드-일)-5-{(3,3,3- 트리플루오로프로필)아미노}페닐- 1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

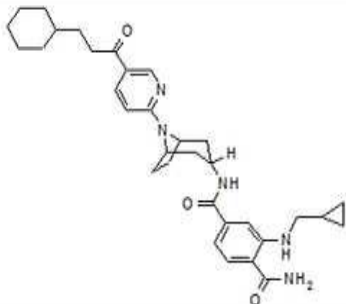
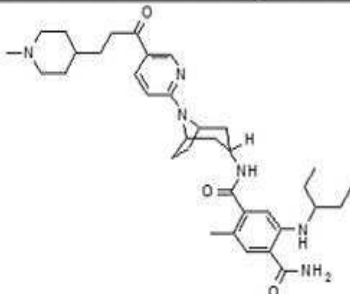
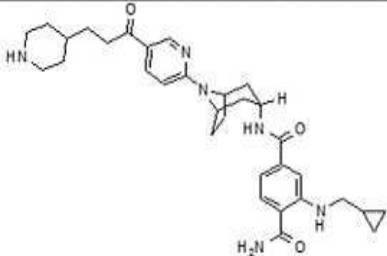
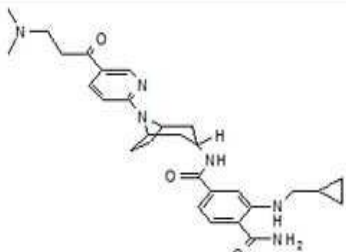
[0351]

	<p>2-(시클로프로필메틸아미노)-N4-(8-(5-(3-(1-메틸피리딘-4-일)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-(시클로프로필메틸아미노)-N4-(8-(5-(3-(1-메틸피리딘-4-일)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-(시클로프로필메틸아미노)-N4-(8-(5-(3-(1-메틸피리딘-4-일)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

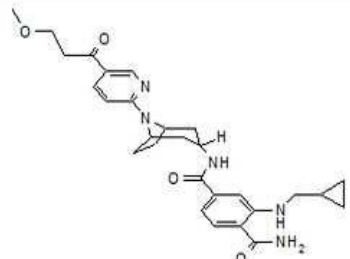
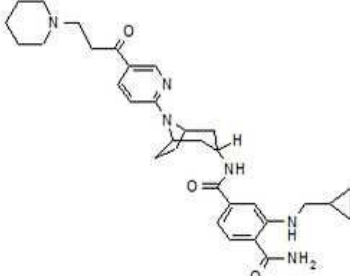
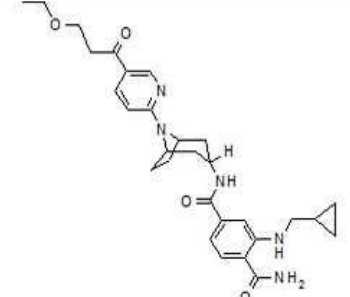
[0352]

	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-[5-(3-페닐프로판노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = D</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-[5-(3-히드록시-3-페닐프로판노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = B</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-[5-(4-메틸펜타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사מיד</p> <p>활성 = A</p>

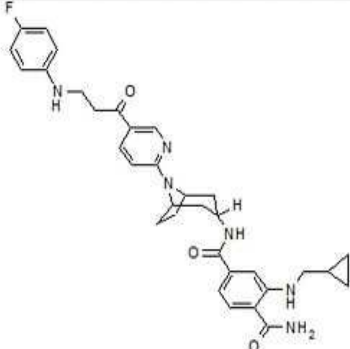
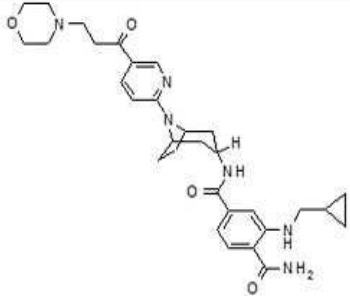
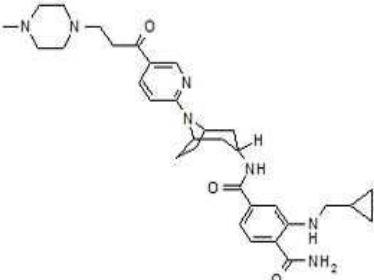
[0353]

	<p>N4-(8-(5-(3-((S)-클로프로판메틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)-2-((S)-클로프로판메틸)아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>화성 = C</p>
	<p>5-((1-(4-에틸피프로판)아미노)-2-메틸-N-(8-(5-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>화성 = A</p>
	<p>2-((S)-클로프로판메틸)아미노-N4-(8-(5-(3-(4-피페리딘-4-일)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>화성 = A</p>
	<p>2-((S)-클로프로판메틸)아미노-N4-(8-(5-(N,N-디메틸-β-알라닌)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>화성 = A</p>

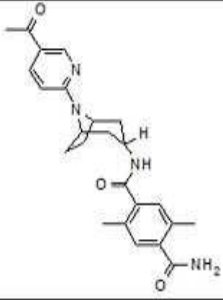
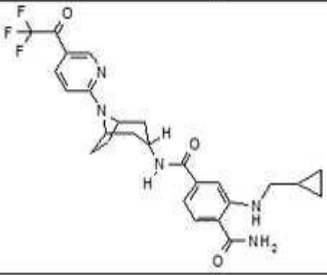
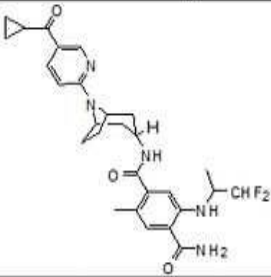
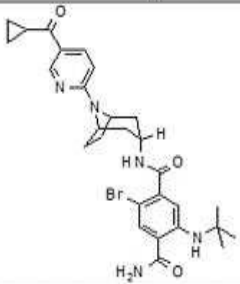
[0354]

	<p>2-((S)-((S)-프로판일메틸)아미노)-N4-(8-(5-(3-(메틸옥시)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((S)-((S)-프로판일메틸)아미노)-N4-(8-(5-(3-피페리딘-1-일프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((S)-((S)-프로판일메틸)아미노)-N4-(8-(5-(3-(메틸옥시)프로판노일)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

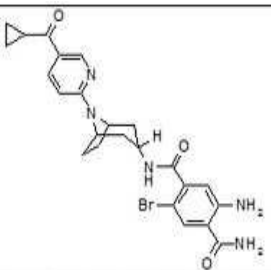
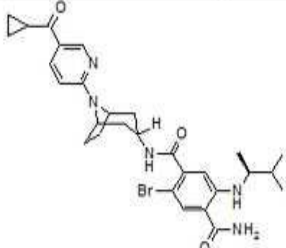
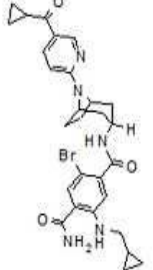
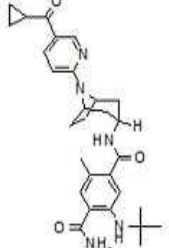
[0355]

	<p>2-((S)-1-(4-플루오로페닐)아미노)-N4-(8- (5-(N-(4-클로로메틸페닐)-베타- 락탐일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = O</p>
	<p>2-((S)-1-(3-모르폴린-4- 일프로판노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-((S)-1-(3-(4-메틸피페라진-1- 일)프로판노일)피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드- 일)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

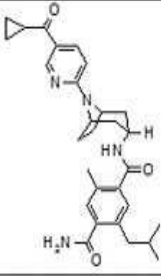
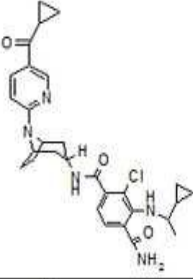
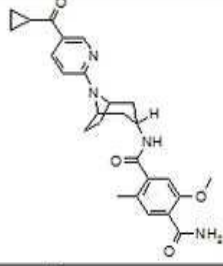
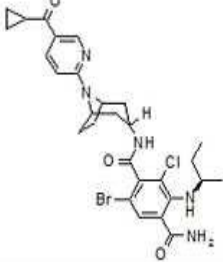
[0356]

	<p>N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = D</p>
	<p>N-[8-[5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-5-[(2,2-디플루오로-1-메틸에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-프로프-N-[8-[5-(시클로프로필카복실)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일]-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>

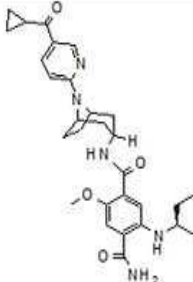
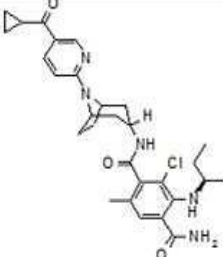
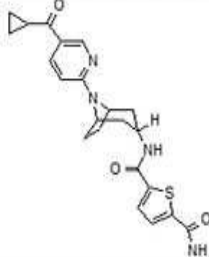
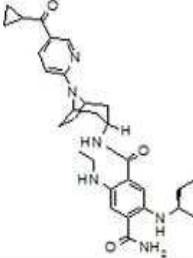
[0358]

	<p>5-아미노-2-프로모-N-(8-(5- (S)클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>2-프로모-N-(8-(5- (S)클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-5-[(1S)-1,2- 디메틸프로필(아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>2-프로모-N-(8-(5- (S)클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-5- [(S)클로프로필메틸(아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>
	<p>N-(8-(5- (S)클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-5-[(1,1-디메틸에틸) 2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드</p> <p>합성 = A</p>

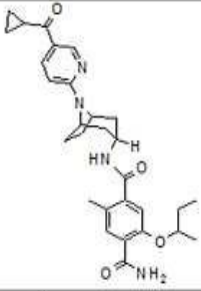
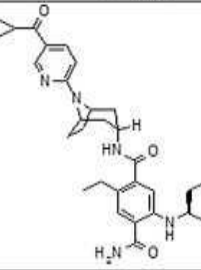
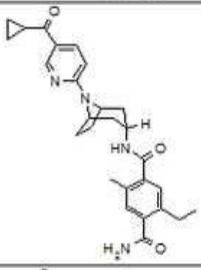
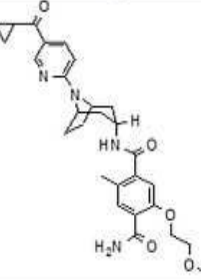
[0359]

	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-2-메틸-5-(2- 메틸프로필)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>2-클로로-N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-3-((1- 시클로프로필에틸)아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-2-메틸-5-(메틸옥시)벤젠- 1,4-디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>5-프로모-3-클로로-N4-(8-{5- (시클로프로필카르보닐)피리딘-2- 일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일}-2-((1R)-1- 메틸프로필)아미노)벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>

[0360]

	<p>N-[8-{5-((시클로프로필메틸)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-2-(메틸옥시)-5-[(1R)-1- 메틸프로필]아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>3-클로로-N4-{8-[5-((시클로프로필메틸)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-5-메틸-2-[(1R)-1- 메틸프로필]아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-[8-{5-((시클로프로필메틸)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-5-티오펜-2,5-디카르복사미드</p> <p>활성 = C</p>
	<p>N-[8-{5-((시클로프로필메틸)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3- 엔드-일)-2-(메틸아미노)-5-[(1R)-1- 메틸프로필]아미노]벤젠-1,4- 디카르복사미드</p> <p>활성 = D</p>

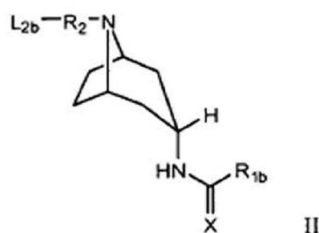
[0361]

	<p>N-(8-{5-[(시클로프로필카보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일}-2-메틸-5-[(1-메틸프로필)옥시]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-[(시클로프로필카보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일}-2-에틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노)벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-[(시클로프로필카보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일}-5-에틸-2-메틸벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = A</p>
	<p>N-(8-{5-[(시클로프로필카보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔드-일}-2-메틸-5-[(2-(메틸옥시)에틸)옥시]벤젠-1,4-디카복사미드</p> <p>활성 = B</p>

[0362]

[0363]

본 발명의 다른 측면은 화학식II 에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:



[0364]

[0365]

상기 식에서,

[0366]

R_{1b} 는 할로젠, 페닐 및 알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0367]

R₂ 는 1, 2 또는 3 헤테로원자를 함유할 수 있는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, -OH, 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환될 수 있고;

[0368]

R_{3b} 는 수소, -CF₃, -NH₂, -OH, 1, 2 또는 3개의 R₅ 로 임의 치환된 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알킬, 아릴알콕시로 임의 치환된 시클로알킬, 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬 또는 아릴로 임의 치환된

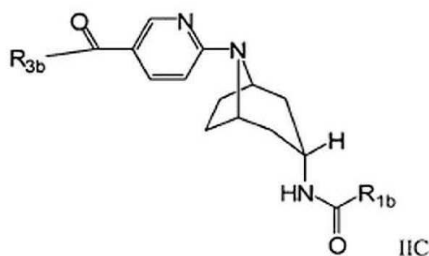
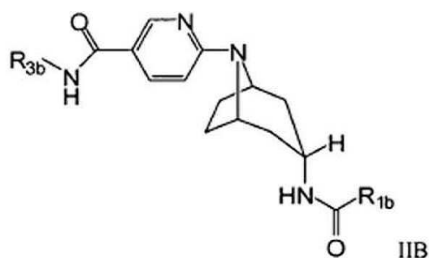
헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴, 알케닐, 알키닐, 알킬, -C(O)O-알킬 및 아릴알킬로부터 선택된 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬, 아릴 기의 어떤 고리 위치에서 알킬헤테로시클로알킬로 임의 치환된 아릴알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0369] R_{5b} 는 할로젠, 시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 할로젠, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로아릴, 알킬티오, 알킬, 할로젠, 페닐 및 옥소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬, 할로젠, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노알콕시, 및 알킬로 임의 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의 치환된 아릴, 알콕시, 디알킬아미노, -OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-N(H)(C₁-C₃)알킬, 할로젠으로 임의 치환된 헤테로아릴아미노, 및 -OCF₃로부터 선택되고;

[0370] L_{2b} 는 -C(O)-NH- R_{3b} , -CN 또는 -C(O)- R_{3b} 이고;

[0371] X 는 O 또는 S 이다.

[0372] 화학식 II 의 화합물의 다른 구체예는 화학식 IIB 또는 IIC 에 따른 화합물이다:



[0373]

[0374] 상기 식에서, R_{1b} 는 화학식 II 의 화합물에서의 정의된 바와 같고 R_{3b} 는 1, 2 또는 3 할로젠으로 임의 치환된 알킬, 시클로알킬 및 수소로부터 선택된다.

[0375] 화학식 II 의 화합물의 다른 구체예에서, R_{3b} 는 H, 시클로알킬, 및 하나 이상의 할로젠으로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬로부터 선택된다.

[0376] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 다른 구체예에서, R_{3b} 는 메틸이다.

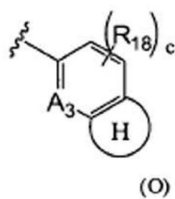
[0377] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 다른 구체예에서, R_{3b} 는 시클로프로필이다.

[0378] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 화합물의 다른 구체예에서, R_{3b} 는 -CH₂CF₃ 이다.

[0379] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 화합물의 다른 구체예에서, R_{3b} 는 1-메틸에틸이다.

[0380] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 화합물의 다른 구체예에서,

[0381] R_{1b} 는 이고



[0382]

[0383] 상기 식에서,

[0384] A_3 는 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이고

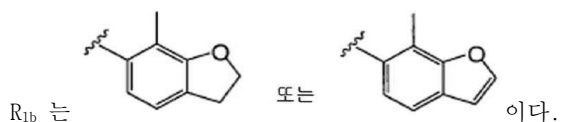
[0385] 각 R_{18} 은 $-NH_2$, 할로젠 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0386] 고리 (H) 는 이것이 부착된 2개의 탄소원자에 융합된 5 또는 6원 복소환 고리이고, 여기서 고리 (H) 는 N, O 또는 S 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고

[0387] c 는 0, 1 또는 2 이다.

[0388] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 화합물의 다른 구체예에서, R_{1b} 은 화학식 (O) 이고, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 1H-벤즈이미다졸, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 1H-인돌, 벤조푸란, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 3,4-디히드로-2H-크로메닐, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 1, 2 또는 3개의 메틸 기로 임의 치환된 1H-1,2,3-벤조트리아졸, 할로젠 및 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의 치환된 9H-퓨린-9-일, 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 1,3-벤조티아졸, 및 1 또는 2개의 메틸 기로 임의 치환된 2,3-디히드로-1-벤조푸란으로부터 선택된다.

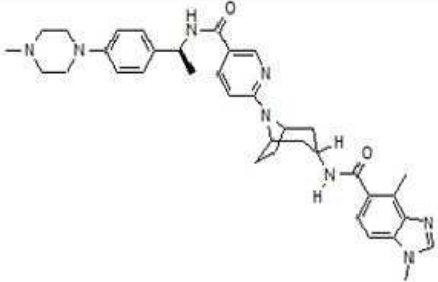
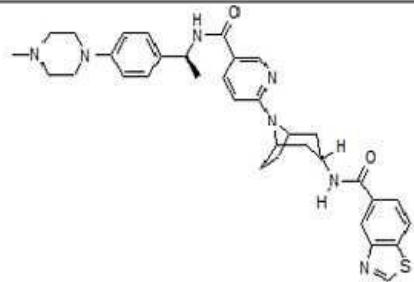
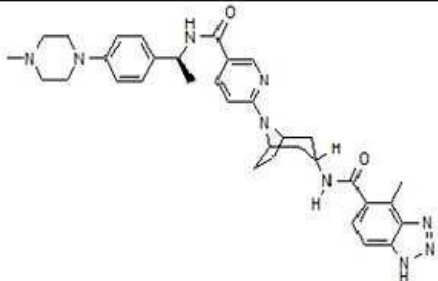
[0389] 화학식 II, IIB 또는 IIC 의 화합물의 다른 구체예에서,



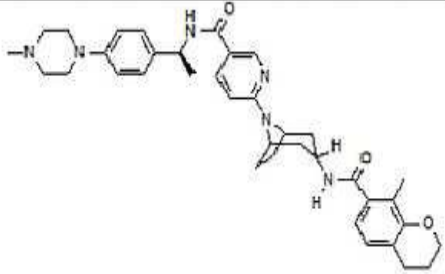
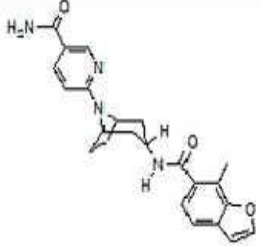
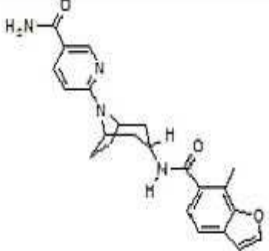
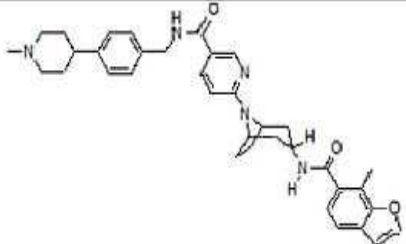
[0390]

[0391] 다른 구체예에서, 화학식 II 의 화합물은 하기 표 2 의 화합물 중의 하나, 또는 표 2 의 어떤 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

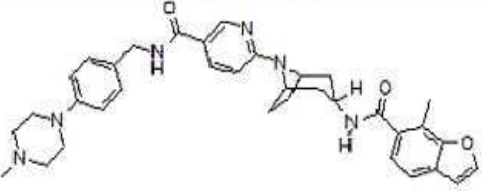
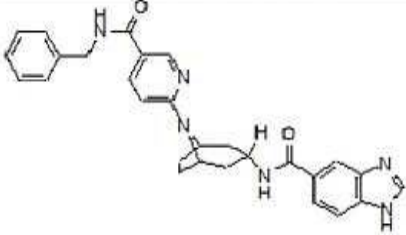
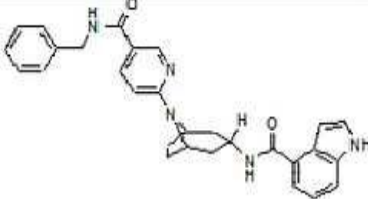
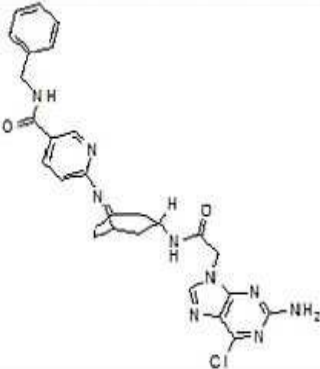
표 2

구조	명칭
	1,4-디메틸-N-(8-((5-(((1S)-1-(4-(4- 메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)- 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1H- 벤즈이미다졸-5-카복사미드
	N-(8-((5-(((1S)-1-(4-(4-메틸피페라진-1- 일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)- 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1,3- 벤조티아졸-6-카복사미드
	4-메틸-N-(8-((5-(((1S)-1-(4-(4-메틸피페라진- 1-일)페닐)에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2- 일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1H- 1,2,3-벤조트리아졸-5-카복사미드

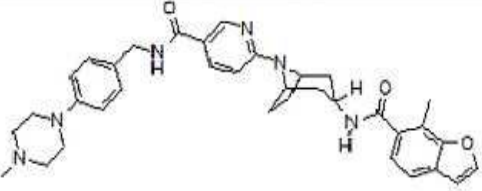
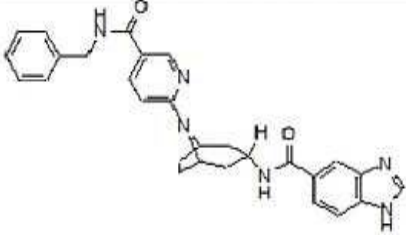
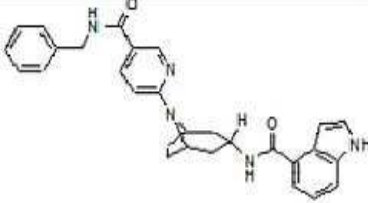
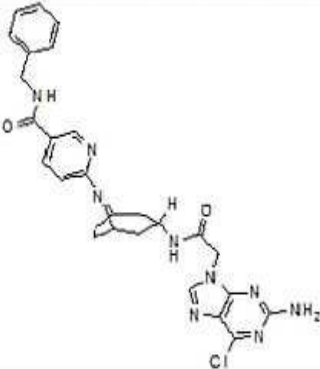
[0392]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔트-[(8-메틸-3,4-디히드로-2H-크로린-7-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-[(1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔트-[(7-메틸-1-벤조퓨란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-[(1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔트-[(7-메틸-1-벤조퓨란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-[(1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔트-[(7-메틸-1-벤조퓨란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-[(1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드</p>

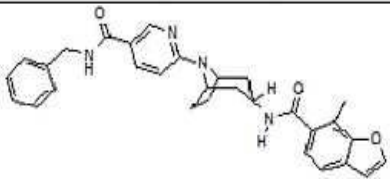
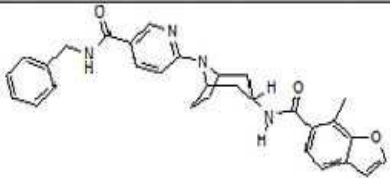
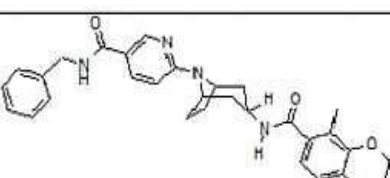
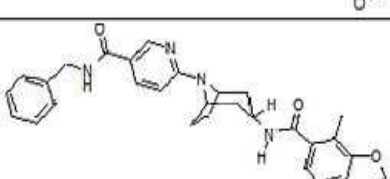
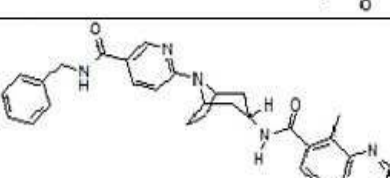
[0393]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔도-(7-메틸-1-메틸피롤리딘-4-일)카르보닐)피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-N-(4-(4-메틸피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-(8-(3-(2-페닐)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-14-엔지미다졸-5-카르복사미드</p>
	<p>N-(8-(3-(2-페닐)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-14-엔지-4-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔도-(2-아미노-4-클로로-9H-푸린-9-일)아세틸)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-N-(4-페닐)아미노)피리딘-2-카르복사미드</p>

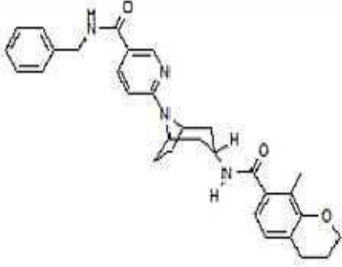
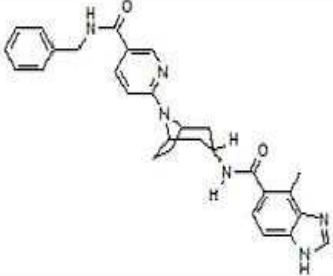
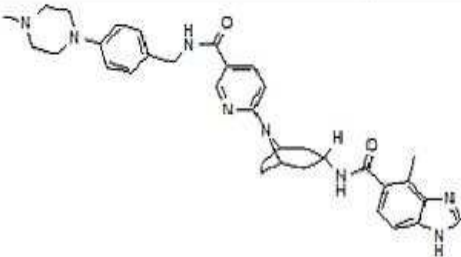
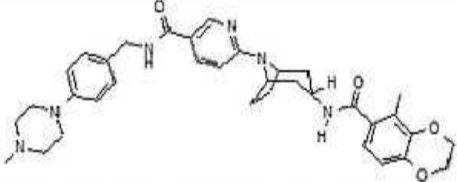
[0394]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔도-(7-메틸-1-모르핀-4-일)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-(8-(5-(2-페닐에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-엔도-일]-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드</p>
	<p>N-(8-(5-(2-페닐에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-엔도-일]-1H-인돌-4-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔도-(2-아미노-6-클로-9H-푸린-9-일)카르보닐)아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일-N-(2-페닐에틸)피리딘-2-카르복사미드</p>

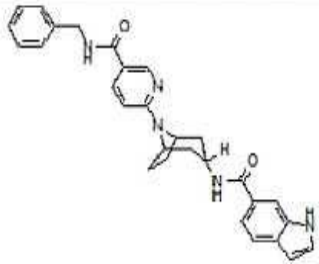
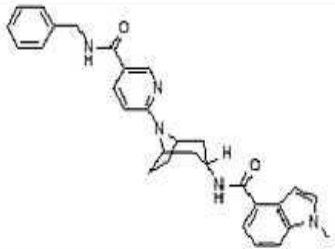
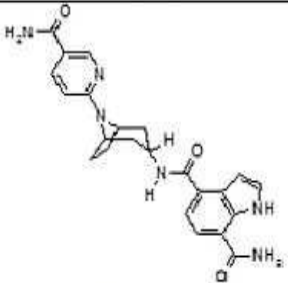
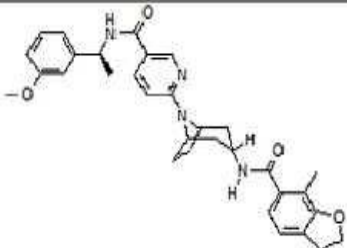
[0395]

구조	명칭
	6-(3-엔도-[(7-에틸-1-벤조트리아진-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((6-에틸)피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-엔도-[(7-에틸-2,3-디하이드로-1-벤조트리아진-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((6-에틸)피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-엔도-[(8-에틸-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((6-에틸)피리딘-3-카르복사미드
	6-(2-엔도-[(4-에틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((6-에틸)피리딘-3-카르복사미드
	8-에틸-N-[(8-(5-((6-에틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]퀴놀린-7-카르복사미드

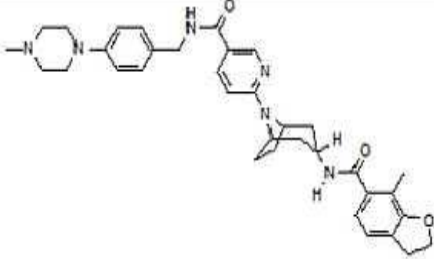
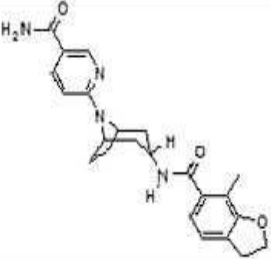
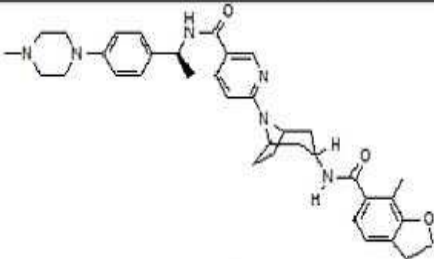
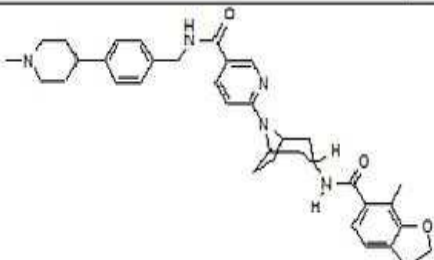
[0396]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔도-((8-메틸-3,4-디히드로-2H-피로[4,3-b]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-일)-N-(4-(6-메틸)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>4-메틸-N-(8-((4-(6-메틸)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔도-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드</p>
	<p>4-메틸-N-(8-((4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-엔도-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔도-((5-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥토-3-일)-N-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-카르복사미드</p>

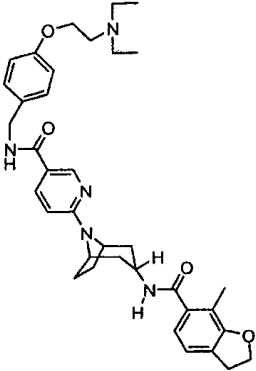
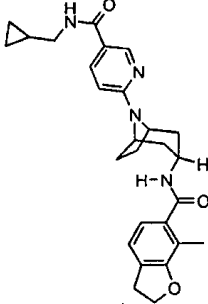
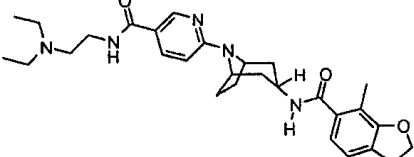
[0397]

구조	명칭
	N-((8-((6-((피넵틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)-1H-인돌-6-카르복사이드
	1-메틸-N-((8-((6-((피넵틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)-1H-인돌-4-카르복사이드
	N4-((8-((5-((아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔트-일)-1H-인돌-4,7-디)카르복사이드
	6-((3-엔트-((7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-6-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1H-1-((3-(메틸옥시)피넵틸)에틸)피리딘-3-카르복사이드

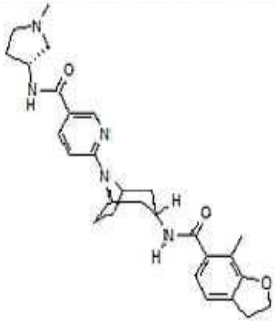
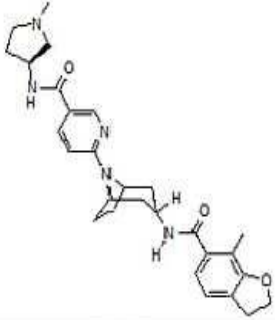
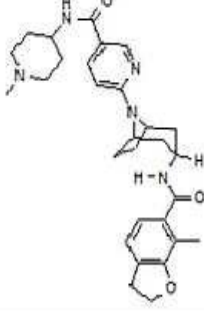
[0398]

구조	명칭
	6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-헵조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일)-N-[(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-헵조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일)피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-헵조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일)-N-[(1S)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-헵조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-9-일)-N-[(1R)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐)에틸]피리딘-3-카르복사미드

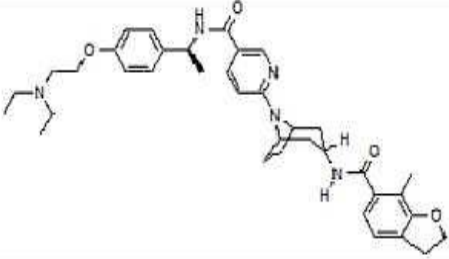
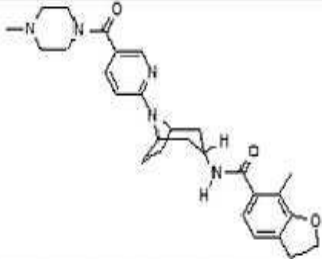
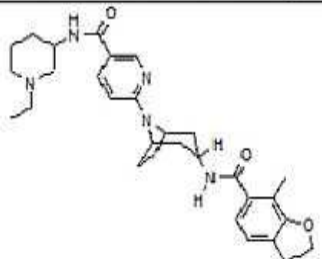
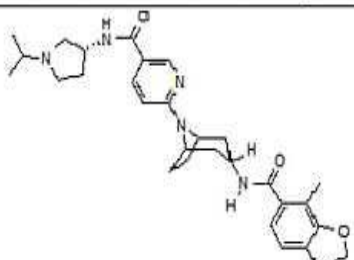
[0399]

구조	명칭
	<p>N-[(4-{[2-((디에틸아미노)에틸]옥시}페닐)에틸]-6-3- 엔도-[[7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6- 일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-(시클로프로필메틸)-6-(3-엔도-[[7-메틸- 2,3-디히드로-1-벤조푸란-6- 일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-[2-(디에틸아미노)에틸]-6-(3-엔도-[[7- 메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6- 일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>

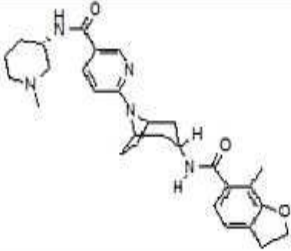
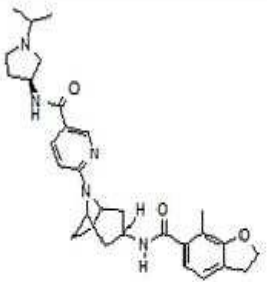
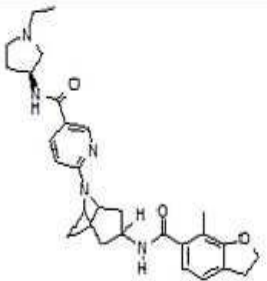
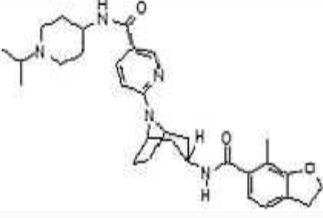
[0400]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인도리진-5-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인도리진-5-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(2S)-1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인도리진-5-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(1-메틸피롤리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드</p>

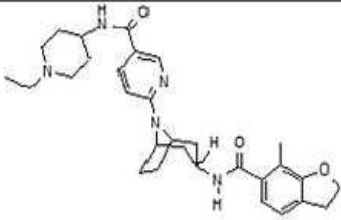
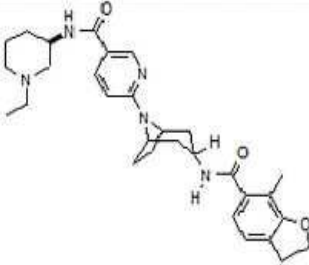
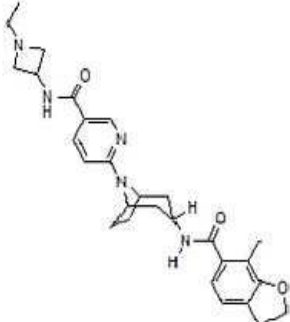
[0401]

구조	명칭
	N-[(1S)-1-(4-{2-((디에틸아미노)에틸}옥시)페닐)에틸]-6-(3- 엔도-(7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5- 일)카르보닐)아미노]-3- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3- 카복사마이드
	7-메틸-N-(3-{4-[4-메틸피리딘-1- 일]카르보닐}피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2,3- 디하이드로-1-벤조푸란-5-카복사마이드
	N-(1-에틸피리딘-3-일)-6-(3-엔도-(7-메틸- 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5- 일)카르보닐)아미노]-3- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3- 카복사마이드
	6-(3-엔도-(7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란- 5-일)카르보닐)아미노]-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(3-메틸-1-(1- 메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3- 카복사마이드

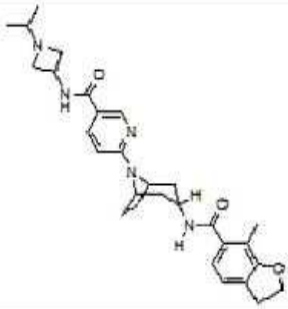
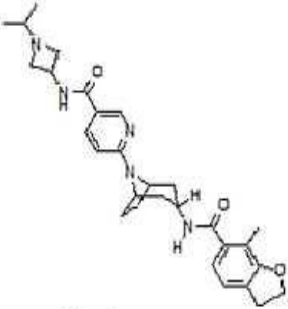
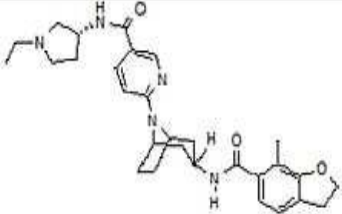
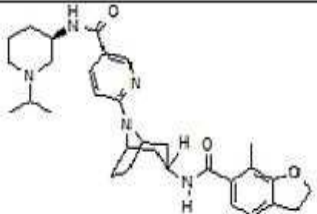
[0402]

구조	명칭
	<p>6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-5-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-((3S)-1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사마이드</p>
	<p>6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-5-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-((3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일)피리딘-3-카르복사마이드</p>
	<p>N-((3S)-1-에틸피롤리딘-3-일)-6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-5-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)피리딘-3-카르복사마이드</p>
	<p>6-(2-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-5-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-((1-(1-메틸에틸)피롤리딘-4-일)피리딘-3-카르복사마이드</p>

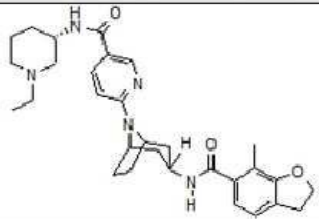
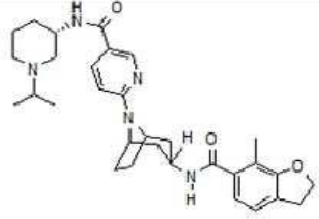
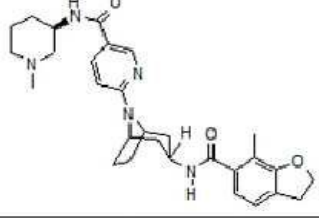
[0403]

구조	명칭
	<p>N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-((3R)-1-에틸피페리딘-3-일)-6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>
	<p>N-(1-에틸아제티딘-3-일)-6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드</p>

[0404]

구조	명칭
	6-(3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-5-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-(1-메틸에틸)아제리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드
	N-(1-메틸아제리딘-3-일)-6-(3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-5-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)피리딘-3-카르복사미드
	N-(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]-6-(3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-5-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)피리딘-3-카르복사미드
	6-(3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-5-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-5-일)-아자비시클로[3.2.1]옥토-8-일)-N-(3R)-1-(1-메틸에틸)피리딘-3-일)피리딘-3-카르복사미드

[0405]

구조	명칭
	N-((3S)-1-((7-에틸피페리딘-3-일)-6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카복사미드
	6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((3S)-1-((7-메틸에틸)피페리딘-3-일)피리딘-3-카복사미드
	6-(3-엔도-((7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((3R)-1-((7-메틸피페리딘-3-일)피리딘-3-카복사미드

[0406]

[0407]

표 1 및 2 에서의 화합물들은 국제 순수 및 응용화학연맹(IUPAC), 국제 생화학 및 분자생물학연맹(IUBMB) 및 화학 초록 서비스(CAS)에서 제정한 명명법의 체계적 응용에 따라 명명된다. 소프트웨어 8.0 배포판, 제품 버전 8.08로 불리는 ACD/Labs를 이용하여 명명하였다.

[0408]

표 1에서의 각 화합물의 활성은 A, B, C 및 D로 표시된다. 이들 글자들은 각 화합물과 같은 열에 있는 표 1에서의 각 화합물 옆에 나열된다. 이들 각 글자와 관련된 활성은 하기로 정의된다:

[0409]

A는 500 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[0410]

B는 500 nM 내지 999 nM 범위의 HSP90 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[0411]

C는 1000 nM 내지 1999 nM 범위의 HSP90 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[0412]

D는 2000 nM 내지 10,000 nM 범위의 HSP90 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[0413]

HSP90 발현 및 활성은 종종 종양 세포들에서 상향 조절되고[5-8], 특히 유방암에서의 나쁜 예후와 관련된다[9, 10]. 더욱이, 정상 세포에서 발견되는 대부분의 잠재형과 비교하여 볼 때, 종양 세포에서의 HSP90은 HSP90 억제에 매우 민감한 상승된 ATPase 활성을 갖는 과활성화 상태로 존재하는 것으로 보인다[11]. 이 과활성화된 상태는 HSP90 억제제가 정상 조직에는 상대적으로 낮은 영향을 미치면서 종양 세포를 선택적으로 표적화할 수 있다는 것을 시사한다. 많은 HSP90 클라이언트 단백질들은 다양한 측면의 종양 성장 및 진행에 관련되어 있다[6, 7, 12, 13]. HSP90은 세포 상의 자가 성장(autonomous growth)에 기여하는 많은 암유발(oncogenic) 단백질(예컨대, EGFR 및 ErbB2[14-17], B-Raf[18, 19] 및 스테로이드 호르몬 수용체[20])의 폴딩 및/또는 안정화를 촉진하며, 또한 종양 세포 생존을 촉진하는 다수의 단백질(예컨대, IGF-1 수용체[21], PDK1 및 Akt[22, 23], RIP[24], IκB[24, 25] 및 수르비빈(survivin)[26])을 조절한다. HSP90은 또한 Cdk4, Cdk6 및 사이클린 D[27], Cdk2, 및 Plk1[28, 29]을 안정화시킴으로써 비정상적인 세포 주기 진행을 촉진할 수 있다. 반대로, HSP90 억제제는 세포 주기 체크포인트 키나아제 Chk1을 하향 조절하고, 종양을 다양한 형태의 화학요법에 민감하게 만든다[30, 31]. HSP90 억제는 또한 종양혈관신생(tumor angiogenesis)을 약화시킬 수 있는데, 저산소증-유도 인자(HIF-1α) 및 혈관내피성장인자(VEGF) 수용체 티로신 키나아제가 HSP90 클라이언트이기 때문이다[32]. 또한, 세포 운동성(motility), 이동(migration) 및 침윤을 자극하는 수용체 티로신 키나아제 Met는 직접 뿐만 아니라 HIF-1α의 억제를 통한 HSP90 억제에 따라 하향조절된다[33, 34]. HSP90의 세포 사멸론으로서의

역할을 제외하고, HSP90 α α 는 또한 매트릭스 메탈로프로티나아제 MMP2의 활성화 (및 아마도 안정화)를 통하여, 세포의 기질 분해 및 종양 세포 침윤에 개입되어왔다[35, 36]. HSP90 감소 또는 억제제는 텔로미어 부식 및 세포 사멸을 촉진하고[37], 또한 불안정 변이를 확대시킴으로써 외래, 전이성 및 약물 내성 표현형의 발전을 가능케 할 수 있다[38, 39]. HSP90은 비폴딩 단백질 반응(UPR, [40, 41])의 활성화에 개입되어 왔다. UPR의 부전(예를 들어, HSP90의 억제를 통합)은 소포체 스트레스 신호 및 세포사멸을 야기한다. 그러므로, HSP90 억제제는 직접 적으로 생존 촉진 인자(pro-survival factor)를 표적화함으로써 뿐만 아니라 간접적으로 UPR을 방해함으로써 종 양 세포 사멸을 촉진할 수 있다.

[0414] 암 외에도, 몇 가지 다른 질병들이 HSP90 억제제를 이용하여 치료될 수 있다. 많은 자료들이 퇴행성 신경질환 및 감염성 질환을 치료하는데 있어서의 HSP90 억제제의 역할을 지지하고 있다. 가능한 기타 HSP90 비종양학(non-oncology) 증세에는 염증성 질환, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 패혈증(sepsis), 섬유조직 성 장성(fibrogenetic) 장애(예컨대, 경피증(scleroderma), 다발성근염(polymyositis), 전신성 루프스(systemic lupus), 류마티스 관절염, 간경화증(liver cirrhosis), 켈로이드 형성(keloid formation), 간질성 신염(interstitial nephritis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)과 폐섬유화증(pulmonary fibrosis) 및 대사성 질 병이 포함된다.

[0415] 알츠하이머 병(AD) 및 전측두엽 치매(frontotemporal lobar dementia)를 포함하는, 몇몇 퇴행성 신경질환("타 우병증(tauopathy)")은 미세소관-관련 단백질 타우(Tau)의 과인산화형 또는 변이형이 축적되는 데에 특징이 있 다[42]. HSP90 억제제는 두 가지 상보적 기작을 통해 비정상 타우 단백질을 분해할 수 있다. 첫째, HSP90은 p35(비정상 타우 인산화와 관련된 뉴런 단백질) 및 돌연변이(야생형은 아님) 타우 단백질을 안정화시키는 것으 로 보인다[43]. 둘째, HSP90 억제는 HSP70의 발현을 유도하고, 이는 타우의 생산적인 폴딩[44] 및/또는 비정상 타우 단백질의 선택적 분해[45]를 촉진할 수 있다. 더욱이, 알츠하이머병에 의해 영향을 받은 뇌조직으로부터 분리된 HSP90은, 종양 세포들에서 유사하게 관찰된 바와 일치하게도[11], 정상 뇌조직으로부터 분리된 HSP90과 비교하여 볼 때, HSP90 억제제에 대해 현저하게 높은 친화도를 나타내었다[45].

[0416] 숙주 생물에서의 HSP90 발현은 음성 가닥 RNA 바이러스와 인플루엔자 바이러스[46-48], B형 감염 바이러스[49], C형 감염 바이러스[50, 51] 및 제1형 단순포진 바이러스(herpes simplex virus type 1)[52]를 포함하는, 광범 위한 바이러스성 병원균의 감염 및 복제 모두를 증대하는데 개입해왔다. 중요하게도, HSP90의 약리적 억제는 약 물 내성 돌연변이의 출현을 선택함이 없이 RNA 복제를 손상시키는 것으로 나타났다[53]. HSP90은 또한 이 경우 내재성(endogenous) 곰팡이 효소가 관련됨에도 불구하고, 병원성 효모의 성장 및 생존을 촉진한다. 젠다나마이 신(geldanamycin)은 캔디다(Candida) 및 아스페질러스(Aspergillus) 종의 다른 항생제에 대한 민감도를 증가시 키며[54], 최근에는 무작위의 이중맹검(double blind) 임상 연구에서 효모HSP90(Mycograb)에 대한 항체가 암포 테리신(amphotericin) B의 활성을 현저히 향상시키는 것으로 나타났다[55]. 곰팡이의 HSP90은 또한 약물 내성을 촉진하는 데 도움을 줄 수 있다[54]. HSP 억제제는 또한 최근에 급성 패혈증(sepsis) 마우스 모델에서 폐 손상 및 감염을 개선시키는 것으로 나타났는데[56], 이는 감염성 및 염증성 질환을 치료하는데 있어서의 HSP90 억제제의 광범위한 역할을 시사한다.

[0417] 벤조퀴논 안사마이신((benzoquinone ansamycin)인 젠다나마이신(geldanamycin)이 HSP90 억제제로 확인되었고 [57], 일부 활성 증거와 함께, 임상시험에서 몇 가지 젠다나마이신 유사체가 항암제로 평가되어 왔다. 하지만, 이들 제제의 제형 및 투여는 도전적인 문제로 남아있다. 경구적으로 이용가능한 HSP90 억제제가 다양한 범위의 악성 종양 및 잠재적으로 기타 질환의 치료에 있어 폭넓게 유용할 것이다.

[0418] HSP90 억제제는 다양한 화학요법과 조합될 때 종양 세포 성장 및 생존에 상승 효과를 나타낸다고 보고되어 왔다. 그 예에는 다발성 골수종(multiple myeloma)에서의 프로테오솜 억제제(예컨대, 보르테조밐(bortezomib)), 악성 신경교종(malignant glioma)에서의 EGFR 억제제(예컨대, 이레사(Iressa)) 또는 PI3K 억제제(예컨대, LY294002), 백혈병 및 소아 종양(pediatric tumor)에서의 DNA 손상제(예컨대, 에토포사이드(etoposide) 또는 시스플라틴(cisplatin)) 및 자궁경부암, 전립선암, 신경교종 및 췌장암을 포함하는 다양한 종양에서의 방사선과 조합된 HSP90 억제제가 포함된다. 관찰된 상승효과가 특정 HSP90 클라이언트 단백질의 안정성 상실로 인한 것으 로 가정할 수 있긴 하지만, 또한 세포의 일반적인 스트레스 완충 능력의 상실로 인한 것일 수도 있다.

[0419] 또한, 몇 가지 약물 내성 변이 단백질들은 그들의 안정화 및 활성을 위해 HSP90에 의존하는 것으로 나타났는데, 이는 특정 약물 내성 종양에 대비하여 HSP90 억제제를 사용하기 위한 생체 내 개념 증명(proof of concept) 연 구 및 임상 시험 설계를 위한 길을 열어주었다. 그 예에는 GIST(위장관 기질 종양)에서의 이마티닙(imatinib)-내성 c-KIT 돌연변이, NSCL에서의 게피티닙(gefitinib) 및 에르로티닙(erlotinib)-내성 EGFR(L858R/T790M) 및

CML에서의 이마티닙 내성 BCR-ABL(T315I) 돌연변이가 포함된다. 사실상, 17-AAG 관련 HSP90 억제제인 IPI-504는 제 1상 시험(phase I trial)에 등록한 글리벡(Gleevec)-내성 GIST 환자들에게서 높은 반응율이 관찰된 이후, 최근에 GIST에 대한 희귀의약품(orphan drug) 상태를 승인받았다.

[0420]

또한, 부분적으로 HSP90의 억제는 최근에 FDA 승인을 받은 히스톤 디아세틸라아제 억제제(histone deacetylase inhibitor)인 보리노스타트(Vorinostat, suberoylanilide hydroxamic acid, 또는 SAHA)의 항종양 활성의 원인이 될 수 있다. HSP90의 활성화는 사페론의 직접적인 아세틸화를 통해 음성적으로 조절된다고 보고되어 왔고, HDAC 억제제는 비활성의 아세틸화된 HSP90 단백질을 축적시키고 HSP90 클라이언트 단백질의 분해를 증가시키는 것으로 나타나는데, 이는 HDAC 기능이 HSP90 기능의 양성 조절에 영향을 준다는 것을 보여주는 것이다. 따라서, 단독 또는 조합된 HDAC 억제제의 임상학적 작용 메커니즘은 일부 경우 HSP90 기능의 억제로 인한 것일 수 있다.

[0421]

숙주 생물에서의 HSP90 발현은 광범위한 바이러스성 병원균의 감염 및 복제를 중재하는데 개입해왔다. HSP90 억제제인 젤다나마이신과 라디시콜(radicicol)은 바이러스의 RNA 폴리머라아제를 불안정화하게 만들어 음성 가닥 RNA 바이러스 및 인플루엔자 바이러스의 복제를 저해시키고, 젤다나마이신은 또한 C형 간염 바이러스의 복제를 억제할 수 있다. HSP90은 또한 제1형 단순 포진 바이러스로부터 DNA 폴리머라아제의 폴딩(folding) 및 세포 내 위치(intracellular localization)를 유도하고 B형 간염 역전사 활성화에 필요하다. HSP90의 약리적 억제는 약물 내성 돌연변이의 출현을 선택함이 없이 세포 배양 및 감염 동물에서의 RNA 바이러스의 복제를 저해시키는 것으로 나타났다. 실제로, HSP90은 하기에 서술한 바와 같이, 미생물에서의 약물 내성의 발생에 광범위하게 개입될 수 있다.

[0422]

HSP90은 이 경우 내재성 곰팡이 효소가 연관되어 있음에도 불구하고, 또한 병원성 효모의 성장 및 생존을 촉진한다. 젤다나마이신은 칸디다 및 아스페질러스 종의 다른 항생제에 대한 민감성을 향상시키며, 최근에는 효모 HSP90(Mycograb)에 대한 항체가 무작위의 이중맹검(double blind) 임상 연구에서 암포테리진 B의 활성을 현저히 향상시키는 것으로 나타났다. 종양 세포의 경우 HSP90이 다중 메커니즘을 통해 작용할 수 있긴 하지만, 아마도 가장 두드러지는 것은 약물 내성을 촉진하는 곰팡이 HSP90에 대한 가능성이다. 내재성 HSP90은 약물 내성에 기여하는 변이 단백질의 발현을 지지할 수 있으며, HSP90 억제제는 급성 선별 조건하에서 약물 내성을 억제하는 것으로 보이지만, 항생제의 존재시 점진적인 선별에 의해 획득되는 내성에는 영향을 덜 미친다. 따라서, HSP90 억제제는 내성 돌연변이가 나타날 기회를 갖기 전에, 곰팡이 감염의 초기 치료에 유용할 수 있다. 아주 흥미롭게도, HSP90의 약물 내성 유도 효과는 칼시뉴린(calcineurin)에 의해 중재되는데, 이는 또한 말라리아 기생충인 플라즈모디움 팔시파룸(Plasmodium falciparum)에서의 사이클로스포린 A 내성 및 젤다나마이신 활성 모두에 개입되어 있다.

[0423]

HSP90 억제는 또한 최근에 급성 패혈증 마우스 모델에서 폐 손상 및 염증을 개선시키는 것으로 나타났는데, 이는 감염성 및 염증성 질환을 치료하는데 있어서의 HSP90 억제제의 광범위한 역할을 시사한다.

[0424]

암 외에도, 몇몇 다른 질환들이 HSP90 억제제를 이용하여 치료될 수 있다. 이들 질환에는 퇴행성 신경질환 및 감염성 질환이 포함된다. 알츠하이머 병(AD) 및 전측두엽 치매를 포함하는, 몇몇 퇴행성 신경질환은 미세소관-관련 단백질 타우(Tau)의 과인산화형 또는 변이형이 축적되는 데에 특징이 있다. 이들 병원성 타우 단백질은 신경섬유 덩어리(neurofibrillary tangle)로 알려진 세포내 응집체를 형성하는데, 이는 질병의 원인이 된다고 제안되었지만, 그 대신에 타우의 유독성, 수용성 형태에 대해 세포 보호 메커니즘을 나타낼 수 있다. 그러므로, 비정상 타우 단백질의 선택적 분해는 신규 치료 전략을 제시할 수 있다. HSP90 억제제는 두 가지 상보적 메커니즘을 통해 이러한 분해를 달성할 수 있다. 첫째, HSP90은 p35(비정상 타우 인산화와 관련된 뉴런 단백질) 및 돌연변이(야생형은 아님) 타우 단백질을 안정화시키는 것으로 보인다: 그러므로, 이들 병원성 단백질의 활성화는 HSP90 억제에 의해 감소될 것이다. 둘째, HSP90 억제는 HSP70의 발현을 유도하고, 이는 타우의 생산적인 폴딩 및/또는 비정상 타우 단백질의 선택적 분해를 촉진할 수 있다. 더욱이, 알츠하이머병에 의해 영향을 받은 뇌 조직으로부터 분리된 HSP90은, 종양 세포들에서 유사하게 관찰된 바와 일치하게도, 정상 뇌 조직으로부터 분리된 HSP90과 비교하여 볼 때, HSP90 억제제에 대해 현저하게 높은 친화도를 나타내었다.

[0425]

참고문헌:

[0426]

1. Lai, B.T., et al. (1984) Quantitation and intracellular localization of the 85K heat shock protein by using monoclonal and polyclonal antibodies. Mol Cell Biol 4, 2802-2810

[0427]

2. Chen, B., et al. (2005) The HSP90 family of genes in the human genome: insights into their

divergence and evolution. *Genomics* 86, 627-637

- [0428] 3. Bracher, A., and Hartl, F.U. (2005) Towards a complete structure of Hsp90. *Structure* 13, 501-502
- [0429] 4. Wegele, H., et al. (2004) Hsp70 and Hsp90-a relay team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 151, 1-44
- [0430] 5. Neckers, L. (2007) Heat shock protein 90: the cancer chaperone. *J Biosci* 32, 517-530
- [0431] 6. Powers, M.V., and Workman, P. (2006) Targeting of multiple signalling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 13 Suppl 1, S125-135
- [0432] 7. Whitesell, L., and Lindquist, S.L. (2005) HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 5, 761-772
- [0433] 8. Sreedhar, A.S., et al. (2004) Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS Lett* 562, 11-15
- [0434] 9. Conroy, S.E., et al. (1998) Autoantibodies to the 90kDa heat shock protein and poor survival in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 34, 942-943
- [0435] 10. Pick, E., et al. (2007) High HSP90 expression is associated with decreased survival in breast cancer. *Cancer Res* 67, 2932-2937
- [0436] 11. Kamal, A., et al. (2003) A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. *Nature* 425, 407-410
- [0437] 12. Xu, W., and Neckers, L. (2007) Targeting the molecular chaperone heat shock protein 90 provides a multifaceted effect on diverse cell signaling pathways of cancer cells. *Clin Cancer Res* 13, 1625-1629
- [0438] 13. Bagatell, R., and Whitesell, L. (2004) Altered Hsp90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity. *Mol Cancer Ther* 3, 1021-1030
- [0439] 14. Citri, A., et al. (2004) The achilles heel of ErbB-2/HER2: regulation by the Hsp90 chaperone machine and potential for pharmacological intervention. *Cell Cycle* 3, 51-60
- [0440] 15. Shimamura, T., et al. (2005) Epidermal growth factor receptors harboring kinase domain mutations associate with the heat shock protein 90 chaperone and are destabilized following exposure to geldanamycins. *Cancer Res* 65, 6401-6408
- [0441] 16. Yang, S., et al. (2006) Association with HSP90 inhibits Cbl-mediated down-regulation of mutant epidermal growth factor receptors. *Cancer Res* 66, 6990-6997
- [0442] 17. Xu, W., et al. (2007) Sensitivity of epidermal growth factor receptor and ErbB2 exon 20 insertion mutants to Hsp90 inhibition. *Br J Cancer*
- [0443] 18. da Rocha Dias, S., et al. (2005) Activated B-RAF is an Hsp90 client protein that is targeted by the anticancer drug 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin. *Cancer Res* 65, 10686-10691
- [0444] 19. Grbovic, O.M., et al. (2006) V600E B-Raf requires the Hsp90 chaperone for stability and is degraded in response to Hsp90 inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 57-62
- [0445] 20. Fang, Y., et al. (1996) Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. *J Biol Chem* 271, 28697-28702
- [0446] 21. Nielsen, T.O., et al. (2004) Expression of the insulin-like growth factor I receptor and urokinase plasminogen activator in breast cancer is associated with poor survival: potential for intervention with 17-allylamino geldanamycin. *Cancer Res* 64, 286-291
- [0447] 22. Basso, A.D., et al. (2002) Akt forms an intracellular complex with heatshock protein 90

(Hsp90) and Cdc37 and is destabilized by inhibitors of Hsp90 function. *J Biol Chem* 277, 39858-39866

- [0448] 23. Solit, D.B., et al. (2003) Inhibition of heat shock protein 90 function down-regulates Akt kinase and sensitizes tumors to Taxol. *Cancer Res* 63, 2139-2144
- [0449] 24. Lewis, J., et al. (2000) Disruption of hsp90 function results in degradation of the death domain kinase, receptor-interacting protein (RIP), and blockage of tumor necrosis factor-induced nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 275, 10519-10526
- [0450] 25. Wang, X., et al. (2006) 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin synergistically potentiates tumor necrosis factor-induced lung cancer cell death by blocking the nuclear factor-kappaB pathway. *Cancer Res* 66, 1089-1095
- [0451] 26. Fortugno, P., et al. (2003) Regulation of survivin function by Hsp90. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 13791-13796
- [0452] 27. Srethapakdi, M., et al. (2000) Inhibition of Hsp90 function by ansamycins causes retinoblastoma gene product-dependent G1 arrest. *Cancer Res* 60, 3940-3946
- [0453] 28. de Carcer, G. (2004) Heat shock protein 90 regulates the metaphase-anaphase transition in a polo-like kinase-dependent manner. *Cancer Res* 64, 5106-5112
- [0454] 29. Prince, T., et al. (2005) Cdk2: a genuine protein kinase client of Hsp90 and Cdc37. *Biochemistry* 44, 15287-15295
- [0455] 30. Arlander, S.J., et al. (2003) Hsp90 inhibition depletes Chk1 and sensitizes tumor cells to replication stress. *J Biol Chem* 278, 52572-52577
- [0456] 31. Mesa, R.A., et al. (2005) Heat shock protein 90 inhibition sensitizes acute myelogenous leukemia cells to cytarabine. *Blood* 106, 318-327
- [0457] 32. Sanderson, S., et al. (2006) Benzoquinone ansamycin heat shock protein 90 inhibitors modulate multiple functions required for tumor angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 5, 522-532
- [0458] 33. Koga, F., et al. (2007) Low dose geldanamycin inhibits hepatocyte growth factor and hypoxia-stimulated invasion of cancer cells. *Cell Cycle* 6, 1393-1402
- [0459] 34. Webb, C.P., et al. (2000) The geldanamycins are potent inhibitors of the hepatocyte growth factor/scatter factor-met-urokinaseplasminogen activator-plasmin proteolytic network. *Cancer Res* 60, 342-349
- [0460] 35. Eustace, B.K., et al. (2004) Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 6, 507-514
- [0461] 36. Tsutsumi, S., and Neckers, L. (2007) Extracellular heat shock protein 90: A role for a molecular chaperone in cell motility and cancer metastasis. *Cancer Sci* 98, 1536-1539
- [0462] 37. Compton, S.A., et al. (2006) Induction of nitric oxide synthase-dependent telomere shortening after functional inhibition of Hsp90 in human tumor cells. *Mol Cell Biol* 26, 1452-1462
- [0463] 38. Queitsch, C., et al. (2002) Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation. *Nature* 417, 618-624
- [0464] 39. Rutherford, S.L., and Lindquist, S. (1998) Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, 336-342
- [0465] 40. Marcu, M.G., et al. (2002) Heat shock protein 90 modulates the unfolded protein response by stabilizing IRE1alpha. *Mol Cell Biol* 22, 8506-8513
- [0466] 41. Davenport, E.L., et al. (2007) Heat shock protein inhibition is associated with activation of the unfolded protein response (UPR) pathway in myeloma plasma cells. *Blood*
- [0467] 42. Dermaut, B., et al. (2005) Tau is central in the genetic Alzheimer-frontotemporal dementia

spectrum. Trends Genet 21, 664-672

- [0468] 43. Luo, W., et al. (2007) Roles of heat-shock protein 90 in maintaining and facilitating the neurodegenerative phenotype in tauopathies. Proc Natl Acad Sci U S A 104, 9511-9516
- [0469] 44. Dou, F., et al. (2003) Chaperones increase association of tau protein with microtubules. Proc Natl Acad Sci U S A 100, 721-726
- [0470] 45. Dickey, C.A., et al. (2007) The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. J Clin Invest 117, 648-658
- [0471] 46. Connor, J.H., et al. (2007) Antiviral activity and RNA polymerase degradation following Hsp90 inhibition in a range of negative strand viruses. Virology 362, 109-119
- [0472] 47. Naito, T., et al. (2007) Involvement of Hsp90 in assembly and nuclear import of influenza virus RNA polymerase subunits. J Virol 81, 1339-1349
- [0473] 48. Momose, F., et al. (2002) Identification of Hsp90 as a stimulatory host factor involved in influenza virus RNA synthesis. J Biol Chem 277, 45306-45314
- [0474] 49. Hu, J., et al. (2004) Requirement of heat shock protein 90 for human hepatitis B virus reverse transcriptase function. J Virol 78, 13122-13131
- [0475] 50. Okamoto, T., et al. (2006) Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. Embo J 25, 5015-5025
- [0476] 51. Nakagawa, S., et al. (2007) Hsp90 inhibitors suppress HCV replication in replicon cells and humanized liver mice. Biochem Biophys Res Commun 353, 882-888
- [0477] 52. Burch, A.D., and Weller, S.K. (2005) Herpes simplex virus type 1 DNA polymerase requires the mammalian chaperone hsp90 for proper localization to the nucleus. J Virol 79, 10740-10749
- [0478] 53. Geller, R., et al. (2007) Evolutionary constraints on chaperone-mediated folding provide an antiviral approach refractory to development of drug resistance. Genes Dev 21, 195-205
- [0479] 54. Cowen, L.E., and Lindquist, S. (2005) Hsp90 potentiates the rapid evolution of new traits: drug resistance in diverse fungi. Science 309, 2185-2189
- [0480] 55. Pachl, J., et al. (2006) A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 42, 1404-1413
- [0481] 56. Chatterjee, A., et al. (2007) Hsp90 Inhibitors Prolong Survival, Attenuate Inflammation and Reduce Lung Injury in Murine Sepsis. Am J Respir Crit Care Med
- [0482] 57. Whitesell, L., et al. (1994) Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. Proc Natl Acad Sci U S A 91, 8324-8328
- [0483] 58. Solit, D.B., and Rosen, N. (2006) Hsp90: a novel target for cancer therapy. Curr Top Med Chem 6, 1205-1214
- [0484] 본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 I, IB, IC, ID, IE의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0485] 본 발명의 또 다른 구체예는 HSP90의 억제에 요구되는 세포를 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0486] 본 발명의 또 다른 구체예는 HSP90의 억제에 요구되는 세포를 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약

제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0487] 본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 하기 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, HSP90 관련 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0488] 본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 하기 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, HSP90 관련 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 치료될 질병 또는 질환은 암이다.

[0489] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이, 유방암, CML, 결장직장암(colorectal carcinoma), 뇌종양(glioma), 흑색종(melanoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 신세포암(renal cell carcinoma), 소세포 폐암(small cell lung carcinoma) 및 비폴딩 단백질 반응(unfolded protein response, UPR)으로부터 선택되는 하나 이상의 질병 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있음이 고려된다.

[0490] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이, 퇴행성 신경질환, 감염성 질환, 염증성 질환, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 패혈증, 섬유조직 성장성(fibrogenetic) 장애(예컨대, 경피증(scleroderma), 다발성근염(polymyositis), 전신성 루프스(systemic lupus), 류마티스 관절염, 간경화증(liver cirrhosis), 켈로이드 형성(keloid formation), 간질성 신염(interstitial nephritis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)과 폐섬유화증(pulmonary fibrosis)) 및 대사성 질병으로부터 선택되는 하나 이상의 질병 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있음이 고려된다.

[0491] 본 발명의 또 다른 구체예는 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0492] 본 발명의 또 다른 구체예는 HSP90의 억제가 요구되는 세포를 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0493] 본 발명의 또 다른 구체예는 HSP90의 억제가 요구되는 세포를 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 HSP90을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0494] 본 발명의 또 다른 구체예는 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 하기 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, HSP90 관련 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0495] 본 발명의 또 다른 구체예는 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 하기 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, HSP90 관련 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 치료될 질병 또는 질환은 암이다.

[0496] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이, 유방암, CML, 결장직장암, 뇌종양, 흑색종, 다발성 골수종, 비소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 신세포암, 소세포 폐암 및 비폴딩 단백질 반응으로부터 선택되는 하나 이상의 질병 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있음이 고려된다.

[0497] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 표 1에서의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이, 퇴행성 신경질환, 감염성 질환, 염증성 질환, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 패혈증(sepsis), 섬유조직 성장성 장애(예컨대, 경피증, 다발성근염, 전신성 루프스, 류마티스 관절염, 간경화증, 켈로이드 형성, 간질성 신염, 낭포성 섬유증과 폐섬유화증) 및 대사성 질병으로부터 선택되는 하나 이상의 질병 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있음이 고려된다.

[0498] 알츠하이머 병(AD) 및 전측두엽 치매(frontotemporal lobar dementia)를 포함하는, 몇몇 퇴행성 신경질환("타우병증(tauopathy)")은 미세소관-관련 단백질 타우(Tau)의 과인산화형 또는 변이형이 축적되는 데에 특징이 있

다. 본 명세서에 개시된 HSP90을 억제하는 화합물이 두 가지 상보적 메커니즘을 통해 비정상 타우 단백질을 분해시킬 수 있음이 고려된다. 첫째, HSP90은 p35(비정상 타우 인산화와 관련된 뉴런 단백질) 및 돌연변이(야생형은 아님) 타우 단백질을 안정화시키는 것으로 보인다. 둘째, HSP90 억제는 HSP70의 발현을 유도하고, 이는 타우의 생산적인 폴딩 및/또는 비정상 타우 단백질의 선택적 분해를 촉진할 수 있다.

[0499] 또한, 본 명세서에 개시된 HSP90을 억제하는 화합물이 음성 가닥 RNA 바이러스 및 인플루엔자 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스 및 제1형 단순포진 바이러스를 포함하는, 광범위한 바이러스성 병원균으로부터의 감염을 중재 및 치료할 수 있음이 고려된다.

[0500] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은, 미세소관-관련 단백질 타우의 과인산화형 또는 변이형이 축적되는데 특징이 있는 퇴행성 신경질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0501] 또 다른 구체예에서, HSP90을 억제하는 화학식 I, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은, 동물에 청구항 1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 비정상 타우 단백질을 분해시키는 방법에 사용될 수 있음이 고려된다.

[0502] 또 다른 구체예에서, 표 1로부터의 하나 이상의 HSP90을 억제하는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은, 미세소관-관련 단백질 타우의 과인산화형 또는 변이형이 축적되는데 특징이 있는 퇴행성 신경질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0503] 또 다른 구체예에서, 표1로부터의 하나 이상의 HSP90을 억제하는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은, 동물에 청구항 1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 비정상 타우 단백질을 분해시키는 방법에 사용될 수 있음이 고려된다.

[0504] 다른 구체예에서, 본 명세서에 기술된 질병 또는 질환 중 어느 하나를 치료하는 상기 방법 중 어느 하나는 방사선 치료 및 캄프토테신(Camptothecin), 토폠테칸(Topotecan), 9-니트로캄프토테신(9-Nitrocarnptothecin), 9-아미노캄프토테신(9-Aminocarnptothecin), 카레니테신(Karenitecin), 이리노테칸(Irinotecan), 에토포사이드(Etoposide), 에토포사이드 포스페이트(Etoposide Phosphate), 테니포사이드(Teniposide), 암사크린(Amsacrine), 라족산(Razoxane), 텍스라족산(Dexrazoxane), 메클로레타민(Mechlorethamine), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 이포스파마이드(Ifosfamide), 클로람부실(Chlorambucil), 멜파란(Melphalan), 티오테파(Thiotepa), 트레니몬(Trenimon), 트리에틸렌멜라민(Triethylenemelamine), 디안하이드로갈락티톨(Dianhydrogalactitol), 디브로모둘시톨(Dibromodulcitol), 부설판(Busulfan), 디메틸설페이트(dimethylsulfate), 클로로에틸니트로소우레아(Chloroethylnitrosourea), 카르무스틴(Carmustine), 로무스틴(Lomustine), 메틸-로무스틴(Methyl-Lomustine), 스트렙토조토신(Streptozotocin), 클로로조토신(Chlorozotocin), 프레드니무스틴(Prednimustine), 에스트라무스틴(Estramustine), 프로카르바진(Procarbazine), 다카르바진(Dacarbazine), 헥사메틸멜라민(Hexamethylmelamine), 펜타메틸멜라민(Pentamethylmelamine), 테모졸로마이드(Temozolomide), 시스플라틴(Cisplatin), 카르보플라틴(Carboplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 블레오마이신(Bleomycin), 닥티노마이신(Dactinomycin), 미트라마이신(Mithramycin), 라파마이신(Rapamycin), 미토마이신 C(Mitomycin C), 다우노루비신(Daunorubicin), 독소루비신(Doxorubicin), 에피루비신(Epirubicin), 이다루비신(Idarubicin), 메토티렉세이트(methotrexate), 에다트렉세이트(Edatrexate), 트리메토프림(Trimethoprim), 놀라트렉세드(Nolatrexed), 랄티트렉세드(Raltitrexed), 하이드록시우레아(Hydroxyurea), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 프토라푸르(Ftorafur), 카페시타빈(Capcitabine), 푸르톨론(Furtulon), 에닐우라실(Eniluracil), 아라-C(ara-C), 5-아자시티딘(5-azacytidine), 젬시타빈(Gemcitabine), 머캅토피린(Mercaptopurine), 티오구아닌(Thioguanine), 펜토스타틴(Pentostatin), 안티센스 DNA, 안티센스 RNA, 안티센스 DNA/RNA 혼성체(hybrid), 리보자임(ribozyme), 자외선 방사, 빈크리스틴(Vincristine), 빈블라스틴(Vinblastine), 파클리탁셀(Paclitaxel), 도세탁셀(Docetaxel), L-아스파라기나아제, 키나아제 억제제, 이마티닙(Imatinib), 미토탄(Mitotane), 아미노글루테티마이드(Aminogluthethimide), 디에틸스틸베스트롤(Diethylstilbestrol), 에티닐 에스트라디올(Etinyl estradiol), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스트로졸(Anastrozole), 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 플루옥시메스테론(Fluoxymesterone), 플루타마이드(Flutamide), 류프롤라이드(Leuprolide), 프레드니손(Prednisone), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(Hydroxyprogesterone caproate), 메드록시프로게스테론 아세테이트(Medroxyprogesterone acetate), 메게스트롤 아세테이트(Megestrol acetate), 인터페론-알파(Interferon-alfa) 및 인터루킨(Interleukin)으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 치료제를 추가로 투여하는 것

을 포함한다.

[0505]

약어 및 정의

[0506]

하기 약어 및 용어는 시종일관 지시된 의미를 갖는다:

약어	의미
Ac	아세틸
Br	넓은
°C	섭씨 온도
c-	시클로
CBZ	카보벤족시= 벤질록시카르보닐
D	이중항
Dd	이중항의 이중항
Dt	삼중항의 이중항
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펜사이드
EI	전자 충격 이온화
Et	에틸
G	그램
GC	가스 크로마토그래피
h 또는 hr	시간
HOAc	아세트산
HOBt	히드록시벤조트리아졸
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
L	리터
M	몰 또는 몰농도
M	다중항
Me	메틸
Mesyl	메탄설펜로닐
Mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠 (주파수)
Min	분
mL	밀리리터

[0507]

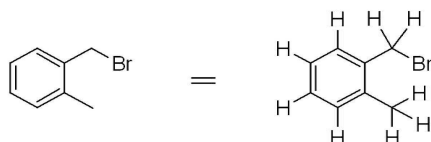
약어	의미
mM	밀리몰농도
Mmol	밀리몰
Mol	몰
MS	질량 스펙트럼 분석법
MTBE	메틸 t-부틸 에테르
N	노르말 또는 노르말농도
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
nM	나노몰농도
NMO	N-메틸모르폴린 옥시드
NMR	핵자기 공명 분광법
PEG	폴리에틸렌 글리콜
pEY	폴리-글루타민, 티로신
Ph	페닐
PhOH	페놀
PfP	펜타플루오로페놀
PfPy	펜타플루오로피리딘
PPTS	피리디늄 p-톨루엔설포네이트
Py	피리딘
PyBroP	브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
Q	사중항
RT	실온
Sat'd	포화
S	단일항
s-	2차
t-	3차
t 또는 tr	삼중항

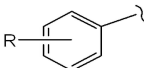
약어	의미
TBDMS	t-부틸디메틸실릴
TES	트리에틸실릴
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TMOF	트리메틸 오르토포르메이트
TMS	트리메틸실릴
Tosyl	p-톨루엔설포닐
Trt	트리페닐메틸
uL	마이크로리터
uM	마이크로몰 또는 마이크로몰농도

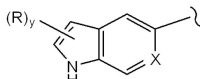
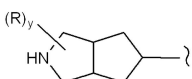
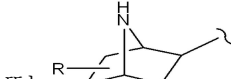
[0510] 본 설명에 사용된 바와 같이, 하기 단어 및 구(phrase)들은 그들이 사용되는 문맥이 달리 표시하거나 그들이 다른 것을 의미한다고 명확히 정의되는 범위를 제외하고, 일반적으로 하기에 제시된 의미를 갖는 것으로 의도된다.

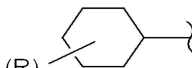
[0511] 기호 "-"는 단일 결합을 의미하고, "="는 이중 결합을 의미하며, "≡"는 삼중 결합을 의미하고, "===="는 단일 또는 이중 결합을 의미한다. 하나의 기(group)가 그의 모 화학식(parent formula)에서 제거된 것으로 묘사될 때, 상기 기를 그의 모 화학식에서 분리하기 위하여 "· · · · ·" 기호가 이론적으로 절단된 결합의 말단에 사용될 것이다.

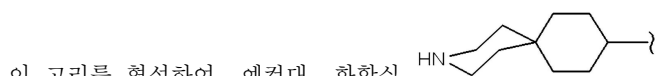
[0512] 화학적 구조가 묘사되거나 기술될 때, 달리 명확히 언급하지 않는 한, 모든 탄소는 4개의 원자가에 일치시키기 위해 수소 치환을 갖는 것으로 가정된다. 예를 들어, 하기 도면의 좌측면 구조에서 9개의 수소가 암시되어 있다. 상기 9개의 수소는 우측 구조에 묘사된다. 때때로 구조에서 특정 원자가 수소 또는 치환기로서의 수소(명확히 수소로 정의됨)를 갖는, 예를 들어, -CH₂CH₂-와 같은 문자식(textual formula)으로 기술된다. 상기 언급한 기술 기법(descriptive technique)이 다른 복잡한 구조의 설명에 간결성과 단순성을 제공하기 위하여 화학 분야에서 통상적인 것이 본 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 이해된다.

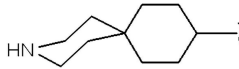


[0513] 만약 "R"기가, 예컨대, 화학식  에서와 같이, 고리 시스템(ring system) 상에서 "부유하는(floating)" 것으로 묘사되면, 달리 정의하지 않는 한, 치환체 "R"이 고리 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있는데, 이는 안정적 구조가 형성되는 한, 묘사된, 암시된 또는 명확히 정의된 수소가 고리 원자 중 하나로부터 치환되었다고 가정한다.

[0514] 만약 "R"기가, 예컨대, 화학식  또는  또는  에서와 같이 융합된 링 시스템상에 "부유하는" 것으로 묘사되면, 달리 정의하지 않는 한, 치환체 "R"이 융합된 고리 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있는데, 이는 안정적 구조가 형성되는 한, 묘사된 수소(예컨대, 상기 식에서 -NH-), 암시된 수소(예컨대, 상기 식에서와 같이, 수소가 나타나 있지는 않지만 존재하는 것으로 이해되는 경우) 또는 명확히 정의된 수소(예컨대, 상기 식에서 "X"은 =CH-임)가 고리 원자 중 하나로부터 치환된다고 가정한다. 묘사된 상기 예에서, "R"기는 융합된 고리 구조에서 5-원(5-membered) 또는 6-원 고리 중 어느 하나 상에 존재할 수 있다. 상기 묘사된 식에서, 예를 들어 y가 2이면, 두 개의 "R"이 고리 시스템의 임의의 두 개의 원자 상에 존재할 수 있는데, 이는 각각이 고리 상의 묘사된, 암시된 또는 명확히 정의된 수소를 대체한다고 다시 가정한다.

[0515] "R"기가, 예컨대, 화학식  에서와 같이 포화된 탄소를 함유하는 고리 시스템상에 존재하는 것으로 묘사될 때, 각각 현재 묘사된, 암시된 또는 명확히 정의된 고리 상의 수소를 대체한다고 가정하여, 본 예에서 "y"가 1 초과일 수 있고 달리 정의하지 않는 한, 얻어지는 구조가 안정한 경우, 두 개의 "R"은 같은 탄소 상에 존재할 수 있다. 간단한 예는 R이 메틸기일 때이고 상기 묘사된 고리의 탄소("환상형(annular)" 탄소) 상에 같은 자리(geminal) 디메틸이 존재할 수 있다. 또 다른 예에서, 동일 탄소 상의 탄소를 포함하는 두 개의 R



이 고리를 형성하여, 예컨대, 화학식  에서와 같이 상기 묘사된 고리를 갖는 스피로사이클릭(spirocyclic) 고리("스피로사이클릴(spirocyclyl)" 기) 구조를 생성할 수 있다.

[0516] 본 발명의 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이 화학식 I, II 또는 III의 화합물)과 관련하여, "투

여(administration)" 및 이의 변형(예컨대, 화합물을 "투여하는 것")은 치료를 필요로 하는 동물의 체내로 상기 화합물 또는 상기 화합물의 전구 약물을 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 전구 약물이 하나 이상의 기타 활성제(예컨대, 수술, 방사선 및 화학요법 등)와 조합되어 제공될 때, "투여" 및 이의 변형은 각각 상기 화합물이나 이의 전구 약물 및 기타 제제의 동시 및 연속 도입을 포함한다고 이해된다.

[0518] "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 크기 1 내지 12개의 탄소의 ($C-C_{12}$)알킬을 갖는 분자를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 알킬은 n-헥실, 이소-헥실, 시클로부틸에틸 등을 참조할 수 있다. 알킬은 크기 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하는 것을 의미한다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기를 명명하고, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포함되는 것을 의미하고 따라서, 예를 들어, "부틸" 또는 " C_4 알킬"이란 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸을 포함하는 것을 의미하고 및 예를 들어, "프로필" 또는 " C_3 알킬" 각각은 n-프로필 및 이소프로필을 포함한다.

[0519] $-(C_1-C_6)$ 알킬은, 길이가 1개 내지 6개의 탄소원자인 알킬의 서브셋이고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0520] $-(C_1-C_3)$ 알킬은 길이가 1 내지 3개의 탄소원자인 알킬 기의 서브셋이고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0521] "시클로알킬"이란 5 내지 10개의 탄소원자, 또는 5 내지 7개의 탄소 고리 원자를 포함하는 약 3 내지 약 14개의 탄소원자 포함 비(non)-방향족 단일환 또는 다중환 고리계를 의미한다. 단일환 시클로알킬의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다. 다중환 시클로알킬의 비제한적인 예는 1-테칼린, 노르보르닐, 아다만틸 등을 포함한다. 시클로알킬은 융합 또는 브릿지된 고리계 또는 스피로시클릭계일 수 있다.

[0522] "시클로알킬알킬"이란 본 명세서에 정의된 바와 같은 "알킬"에 부착된 "시클로알킬"기를 의미하고, 여기서 알킬 기는 모 부분(parent moiety)에 부착된다.

[0523] "하나 이상의 할로 및 히드록시로 치환된 알킬"이란 1, 2, 또는 3개의 히드록시 또는 1, 2 또는 3개의 할로로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0524] "알킬렌"이란 불포화를 함유하지 않고 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 2가 기를 의미하고, 그 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이다. 알킬렌은 알킬의 서브셋이고, 알킬과 동일한 잔기를 의미하지만, 2개의 부착점 및 특히 완전한 포화를 갖는다. 알킬렌의 예는 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 디메틸프로필렌 ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$), 및 시클로헥실프로필렌 ($-CH_2CH_2CH(C_6H_{13})$)을 포함한다.

[0525] "알케닐렌"이란 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 2가 기를 의미한다. 알케닐렌은 알킬의 서브셋이고, 알킬과 동일한 잔기를 의미하지만, 2개의 부착점 및 특히 이중결합 불포화를 갖는다. 존재하는 불포화는 적어도 하나의 이중결합을 포함한다.

[0526] "알키닐렌"이란 2 내지 10개의 탄소원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 불포화 2가 기를 의미하고, 그 예는 프로필리드-2-이닐, n-부틸리드-1-이닐 등이다. 알킬리딘은 알킬의 서브셋이고, 알킬과 동일한 잔기를 의미하지만, 2개의 부착점 및 특히 삼중결합 불포화를 갖는다. 존재하는 불포화는 적어도 하나의 삼중결합을 포함한다.

[0527] 상기 기, 즉 "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"의 어떤 것은, 임의 치환될 때, 자체로 불포화를 함유하는 알킬 치환을 함유할 수 있다. 예를 들어, 2-(2-페닐에틸닐-부트-3-에닐)-나프탈렌 (IUPAC 명)은 상기 기의 2-위치에서 비닐 치환기를 갖는 n-부틸리드-3-이닐 기를 함유한다.

[0528] "알콕시" 또는 "알콕실" 모두는 -O-알킬 기를 의미하고, 여기서 용어 "알킬"은 상기에서 정의된 바와 같다. 그 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시 등을 포함한다.

[0529] "아릴"이란 1가의 6-원 내지 14-원 단일환 또는 다중환 고리를 의미하고, 여기서 단일환 고리는 방향족이고, 다중환 고리 중의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 단지 하나의 아릴 고리를 함유하는 다중환 고리는 아릴의 정의 내에 포함되는 것을 의미한다. 아릴은 또한 6-원 내지 10-원, 또는 6-원일 수 있다. 아릴의 대표적인 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 등을 포함한다.

- [0530] "아릴알킬"이란, 상기에서 정의된 아릴 부분이 알킬의 하나(즉, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌)를 통해 모 구조에 부착된 잔기를 의미한다. 그 예는 벤질, 펜에틸, 페닐비닐, 페닐알릴 등을 포함한다. 상기 기의 "알킬" 부분은 1 내지 10개의 탄소, 그리고 다른 구체예에서, 1 내지 6개의 탄소일 수 있고 후자는 또한 C₁₋₆ 아릴알킬로 불릴 수 있다. 기가 $-(C_1-C_6)\text{아릴알킬}$ 로 불릴 때, 아릴 잔기는 알킬렌 기를 통해 모 구조에 부착된다. 그 예는 벤질, 펜에틸 등을 포함한다.
- [0531] 일부 예에서, 당업자가 인식하는 바와 같이, 방향족 시스템 상의 2개의 인접 기는 함께 융합하여 고리 구조를 형성할 수 있다. 융합된 고리 구조는 헤테로원자를 함유할 수 있고, 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있다. 그와 같은 융합 기의 포화 탄소(즉, 포화 고리 구조)는 2개의 치환기를 함유할 수 있다는 것을 또한 주목해야 한다.
- [0532] "융합-다중환" 또는 "융합 고리계"란 브릿지 또는 융합된 고리를 함유하는 다중환 고리계를 의미하고 즉, 2개의 고리는 이의 고리 구조에서 하나의 공유원자를 갖는다. 본 출원에서, 융합-다중환 및 융합 고리계는 비(non)-방향족 및 방향족계를 포함한다. 전형적으로, 만드시는 아니지만, 융합-다중환은 원자의 인접 세트, 예를 들어 나프탈렌 또는 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌을 공유한다. 스피로 고리계는 이 정의에 의해 융합-다중환은 아니지만, 본 명세서에 개시된 화합물의 융합된 다중환 고리계는 융합된 다중환의 단일 고리 원자를 통해 부착된 스피로 고리를 가질 수 있다.
- [0533] "할로젠" 또는 "할로" 모두는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0534] "할로알킬"(8개 이하의 할로젠으로 임의 치환된 알킬 포함) 및 "할로아릴"은 일반적으로 각각 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 및아릴 기를 의미한다. "할로알킬"의 비제한적인 예는 3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필, 2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$ 및 $-\text{CF}_3$ 을 포함한다.
- [0535] "헤테로원자"이란 O, S, N, 또는 P 을 의미한다. 다른 예에서, 헤테로원자는 O 또는 N 이다. 다른 예에서, 헤테로원자는 O 이다. 다른 예에서, 헤테로원자는 N 이다.
- [0536] "헤테로시클릴"이란 탄소원자, 및 질소, 인, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3-원 내지 15-원 고리 치환기를 의미한다. 이를 위해, 헤테로시클릴 치환기는 단일환, 이중환 또는 삼중환 고리계일 수 있고, 이는 스피로시클릭계뿐만 아니라 융합된 또는 브리지된 고리계를 포함할 수 있다. 용어 "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로아릴"은 더 넓은 용어 "헤테로시클릴"에 의해 포함되는 기이다. 헤테로시클릴 기 중의 질소, 인, 탄소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 구체적인 예에서, 기 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 는 $-\text{S}-$ (설파이드), $-\text{S}(\text{O})-$ (설폭시드), 및 $-\text{SO}_2-$ (설푼) 각각을 의미한다. 편의상, 질소, 특히 비배타적인, 환상 방향족 질소로서 정의된 것은, 특정 예에서 명백하게 정의되지 않을지라도, 그의 상응하는 *N*-옥시드 형태를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어 피리딘 고리를 갖는 본 명세서의 화합물에 대해, 상응하는 피리딘-*N*-옥시드는 본 명세서의 다른 화합물로서 포함되는 것을 의미한다. 또한 환상 질소 원자는 임의로 4원화될 수 있고 고리 치환기는 부분 또는 완전히 포화 또는 방향족일 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다: 아제티딘, 아크리딘, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카르바조일, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리딘, 퍼히드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리딘, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라조일, 테트라히드로이소퀴놀릴, 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 2-옥소피롤리딘, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리딘, 피라졸릴, 피라졸리딘, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 피리딘, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리딘, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸리딘, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리딘, 이소티아졸릴, 퀴누클리딘, 이소티아졸리딘, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭시드, 티아모르폴리닐 설푼, 디옥사포스폴라닐, 옥사디아졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 테트라히드로퀴놀리닐.
- [0537] "헤테로시클로알킬"이란 안정한 4 내지 12원 단일환 또는 다중환 고리를 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 고리는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 방향족 고리는 없다. 헤테로시클로알킬은 다중환 고리를 포함하는

것을 의미하고, 여기서 하나의 고리는 헤테로원자를 함유하고 다른 고리는 헤테로원자를 함유하지 않는다.

[0538] "헤테로시클로알킬알킬"이란 본 명세서에 정의된 "알킬"을 통해 모 부분에 부착된, 본 명세서에 정의된 헤테로시클로알킬을 의미한다. 헤테로시클로알킬의 하나의 비제한적인 예는 피페라디닐을 포함한다. 헤테로시클로알킬의 다른 비제한적인 예는 피페라지닐을 포함한다. 헤테로시클로알킬 다른 비제한적인 예는 푸라닐을 포함한다. 헤테로시클로알킬 다른 비제한적인 예는 피롤리디닐을 포함한다. 헤테로시클로알킬 다른 비제한적인 예는 모르폴리닐을 포함한다.

[0539] "아미노"이란 -NH_2 을 의미한다.

[0540] "알킬아미노"란 -NH(알킬) 을 의미하고, 여기서 "알킬"은 상기에서 정의된 바와 같고, 여기서, 모 부분은 질소 원자에 부착된다. 하나의 예에서, 알킬아미노는 (1R)-1,2-디메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 (1S)-1,2-디메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 (1R)-1-메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 (1S)-1-메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 (1R)-1,2,2-트리메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 (1S)-1,2,2-트리메틸프로필아미노이다. 다른 예에서, 알킬아미노는 2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필아미노이다.

[0541] "젬(gem)-디시클로알킬알킬"이란 2개의 시클로알킬 기가 알킬 기 상의 동일한 탄소 원자에 부착되고 알킬 기는 모 부분에 부착된 기를 의미한다. 하나의 비제한적인 예의 젬(gem)-디시클로알킬은 하기 구조를 갖는 디시클로프로필메틸이다:



[0542]

[0543] "디아킬아미노"이란 -N(알킬)_2 을 의미하고, 여기서, "알킬"은 상기에서 정의된바와 같고, 모 부분은 질소 원자에 부착된다.

[0544] "디아킬아미노알킬"이란 -(알킬)N(알킬)_2 을 의미하고, 여기서 "알킬"은 상기에서 정의된 바와 같다. "디아킬아미노알킬"의 하나의 비제한적인 예는 $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 를 포함한다.

[0545] "아미노알킬"이란 -(알킬)NH_2 을 의미하고, 여기서 "알킬"은 상기에서 정의된 바와 같고, 여기서 모 부분은 알킬 기에 부착된다. 아미노 기는 알킬 기를 따라 어떤 지점에 부착될 수 있다. 아미노알킬의 비제한적인 예는 $\text{-CH(NH}_2\text{)CH}_3$ 을 포함한다.

[0546] "헤테로아릴"이란 5- 내지 12-원, 단일환 방향족 헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 본 명세서에 정의되어 있음) 또는 이중환 헤테로시클릴 고리계 (여기서, 이중환계 중 적어도 하나는 방향족임)을 의미하고, 여기서 단일환 고리, 및 이중환 고리계 중 적어도 하나의 고리는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 헤테로원자(들)을 함유한다. 헤테로원자를 함유하는 고리는 방향족 또는 비(non)-방향족일 수 있다. 대표적인 예는 하기를 포함한다: 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈디옥솔릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐. 융합, 브릿지, 및 스피로 부분은 또한 본 정의의 범위 내에 포함된다.

[0547] "카르보닐"이란 2가인 " -C(O)- " 기를 의미한다.

[0548] "아미노카르보닐"이란 " -C(O)-NH_2 " 기를 의미하고, 여기서, 모 부분은 카르보닐 기에 부착된다.

[0549] "알콕시카르보닐"이란 " -C(O)알콕시 " 기를 의미하고, 알콕시는 상기에서 정의된바와 같고, 모 부분은 카르보닐에 부착된다. 비제한적인 예는 $\text{-C(O)-OC(CH}_3)_3$ 을 포함한다.

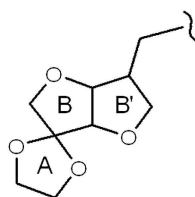
[0550] "히드록시알킬닐"이란, 모 부분이 알킬닐 기에 부착되고 히드록실기가 알킬닐에 부착되는 기를 의미한다. 비제한적인 예는 4-히드록시부트-1-인-1-일을 포함한다.

- [0551] "히드록시알킬"이란, 모 부분이알킬 기에 부착되고 히드록실 기는 알킬에 부착되며 알킬 부분은상기에서 정의된 바와 같은 기를 의미한다.
- [0552] "아미노(이미노)알킬"이란, -알킬-C(=NH)-NH₂로 표시되고, 알킬은 상기에서 정의된바와 같은 기를 의미한다. 비 제한적인 예는 아미노(이미노)메틸을포함한다.
- [0553] "디히드록시알킬"이란 모 부분은알킬 기에 부착되고 2개의 히드록실 기는 알킬에 부착되며 알킬 부분은 상기에서 정의된바와 같은 기를 의미한다.
- [0554] "알킬아미노알킬"이란 -(알킬)NH(알킬)을 의미하고, 여기서, "알킬" 부분은상기에서 정의된 바와 같다.
- [0555] "알킬아미노알킬아미노"이란 -N(H)(알킬)NH(알킬)을 의미하고, 여기서, "알킬"은 상기에서 정의된바와 같다.
- [0556] "아미노알킬아미노"이란 -N(H)(알킬)NH₂을 의미하고, 여기서, "알킬"은 상기에서 정의된바와 같다.
- [0557] "아릴알킬아미노"이란 -N(H)(알킬)아릴을의미하고, 여기서 "알킬" 및 "아릴"은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0558] "알킬설포닐헥테로시클로알킬아미노"란 -N(H)-알킬헥테로시클로알킬-S(O)₂-알킬을 의미하고, 여기서아미노는 모 부분에 부착된다. "시클로알킬알킬아미노"이란 -N(H)-알킬시클로알킬을 의미하고, 여기서, 아미노는 모 부분에 부착된다.
- [0559] "시클로알킬알킬아미노"는 -N(H)-알킬시클로알킬을 의미하고, 여기서아미노는 모 부분에 부착된다.
- [0560] "시클로알콕시"이란 -O-시클로알킬을 의미하고, 여기서 시클로알킬은 상기에서 정의된 바와 같고, 산소는모 부분에 부착된다.
- [0561] "디알킬아미노알콕시"이란 -(알콕시)N(알킬)₂을 의미하고, "알콕시" 및 "알킬" 모두는 상기에서 정의된 바와 같다. "디알킬아미노알콕시"의 하나의 비제한적인 예는 -O-(CH₂)₂N(CH₃)₂로 표시되는 디메틸아미노에틸옥시를 포함한다.
- [0562] "알킬설포닐알킬아미노"이란 -NH₂-S(O)₂-알킬을 의미하고, 여기서 상기 기의 아미노 부분은 모 부분에부착되고, "알킬"는 상기에서 정의된 바와 같다. 비제한적인 예는 메틸설포닐에틸아미노를 포함한다.
- [0563] 용어의 부분 (예컨대, "아릴알킬"의 "알킬" 부분)이, 상기 또는 본 명세서에서 정의된바를 의미하는 경우, 이는, 이 부분이 본 명세서 내의 용어의정의와 동일한 의미를 갖는다는 것을 의미한다.
- [0564] 용어 "화합물"을 함유하는 문구 "본 명세서의 화합물" 및 유사한문구는 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 이들 3개의 화합물 각각의 모든 구체예를 포함하는 것을 의미한다.
- [0565] 1가 치환기, 예컨대 -CH₃, -NH₂, 또는 -OH 에 대한 부착점이 있는 경우에, 부착점에 대한 지시가 필요하지 않다. 즉, -CH₃은 CH₃ 와 동일한 의미, -NH₂는 NH₂와 동일한 의미, 그리고 -OH 는 OH 와 동일한 의미를 갖는다.
- [0566] 표 1 및 2 에서, 표에 열거된어떤 화합물을 위한 산소 또는 질소에 대한 빈 원자가인 것으로 보이는 경우, 구조 의명칭이 빈 원자가가 수소로충전되는 것을 필요한 경우, 보이지 않은 원자가는 각 경우에 대해 수소로 충전되는 것으로추정된다.
- [0567] 기가 "-(C₁-C₆)알킬 헥테로시클릴" 인 경우, 헥테로시클릴은 알킬 기를 통해 모 구조에 부착된다.
- [0568] "히드록시알킬"이란 -알킬-OH 의 의미하고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0569] "임의의" 또는 "임의적으로"는 뒤에 기술된 사건 또는 상황이일어나거나 일어날 수 없는 것을 의미하고, 상기 기술은 상기 사건이나 상황이 일어나는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다. 본 기술분야에서 통상의기술을 가진 자는, 하나 이상의 임의의 치환체를 함유하는 것으로 기술된 어떠한 분자와관련하여, 단지 입체적으로 현실적이고/이거나 합성적으로 실현가능한 화합물만이 포함되는 것으로 의도되는 것을 이해할 것이다. "임의로치환된(optionally substituted)"은 하나의용어에서 뒤따르는 모든 변경자(modifier)를 의미한다. 그리하여, 예를 들어 용어 "임의로치환된 아릴알킬"에서, 분자의알킬 부분 및 아릴 부분이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0570] 달리 특정하지 않는 한, 용어 "임의로 치환된"은 그것에바로 앞서 있는 화학적 부분에적용된다. 예를 들어, 만약 가변기(예컨대, R)가 아릴, 임의로 치환된 알킬, 또는 사이클로알킬로 정의되면, 단지 알킬기만이 임의로 치

환된다.

[0571] "포화된 가교 고리 구조(saturated bridged ring system)"는 방향족이 아닌 이환(bicyclic) 또는 다환(polycyclic) 고리 시스템을 의미한다. 상기 시스템은 그의 코어 구조에 방향족 또는 헤테로방향족 고리가 아닌 (하지만, 방향족치환을 가질 수 있음), 분리되거나 결합된 불포화를 함유할수 있다. 예를 들어, 헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란(hexahydro-furo[3,2-b]furan), 2,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1H-인덴(2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indene), 7-아자-바이사이클로[2.2.1]-헵탄(7-aza-bicyclo[2.2.1]-heptane) 및 1,2,3,4,4a,5,8,8a-옥타하이드로-나프탈렌(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-naphthalene)이 모두 상기 "포화된 가교 링 시스템" 부류(class)에 포함된다.

[0572] "스피로사이클일(spirocyclyl)" 또는 "스피로사이클릭(spirocyclic) 고리"는 또 다른 고리의 특정 환형 탄소로부터 유래하는 고리를 의미한다. 예를 들어, 하기에 묘사한 바와 같이, 다리목(bridgehead) 원자가 아닌, 포화된가교 고리 시스템의 고리 원자(고리 B 및 B')는 포화된 가교 고리 시스템 및 이에 연결된 스피로사이클일(고리 A) 사이의 공유된원자일 수 있다. 스피로사이클일은 카르보사이클릭(carbocyclic) 또는 헤테로알리사이클릭(heteroalicyclic)일 수 있다.



[0573]

[0574] 본 발명의 화합물 중 일부는방향족 헤테로사이클일 시스템에서 분리된 이미노, 아미노, 옥소 또는 하이드록시 치환체를 가질 수 있다. 본 발명의 목적을위해, 그러한 이미노, 아미노, 옥소 또는 하이드록시 치환체가 그들의 상응하는 호변체 형태(tautomeric form), 즉 각각 아미노, 이미노, 하이드록시 또는 옥소로 존재할 수 있다.

[0575] 본 발명의 목적을 위하여 "동물"은 인간(치료를 받는 환자 포함) 및 기타 동물들, 특히 포유동물 및 기타 생물을 포함한다. 따라서, 상기 방법은 인간 요법 및 수의학 분야 모두에적용가능하다. 바람직한 구체예에서, 상기 환자는 포유동물이고, 가장 바람직한 구체예에서 상기 환자는 인간이다.

[0576] "키나아제 의존성 질병 또는 질환"은 하나 이상의 단백질키나아제의 활성화에 의존하는 병적 상태를 의미한다. 키나아제는 직접적으로 또는 간접적으로 증식, 부착, 이동, 분화 및 침윤을포함하는 다양한 세포 활동의신호 전달 경로에 관여한다. 키나아제 활동과 연관된 질병에는 종양 성장, 고형 종양 성장을 지지하는 병적 신혈관형성(neovascularization) 및 안질환(당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 노화관련 노인성 황반변성(age-related macular degeneration) 등) 및 염증(건선(psoriasis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 등)과 같이 과다한 국소 신혈관형성이 관여되어 있는 기타 질환이 포함된다.

[0577] 이론에 구애됨이 없이, 포스파타아제는 또한 "키나아제-의존성질병 또는 질환"에서 키나아제의 동족체(cognate); 즉, 키나아제 포스포릴레이트(kinases phosphorylate) 및 포스파타아제 디포스포릴레이트(phosphatases dephosphorylate), 예를 들어 단백질 기질로서의 역할을할 수도 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물들은 본 명세서에 기술된바와 같이 키나아제 활성을 조절하면서, 또한 직접 또는 간접적으로 포스파타아제 활성을 조절할 수도 있다. 이러한 부가적인 조절은, 만약 존재하면, 관련되거나 또는 아니면 상호의존적인 키나아제 또는 키나아제족(family)에 대한 본 발명의 화합물들의 활성화에 상승적(또는 그렇지 않음)일 수 있다. 어떤 경우, 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 비정상적인 수준의세포 증식(즉, 종양 성장), 세포예정사(programmed cell death, apoptosis), 세포 이동 및 침윤 및 종양 성장과 연관된혈관신생(angiogenesis)에 일부 특징이있는 질환을 치료하는데 유용하다.

[0578] "치료적 유효량"은 환자에게 투여될 때 상기 질병의 증상을개선시키는 본 발명의 화합물의 양이다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 질병 상태 및 중증도, 치료받는 환자의 나이 등에 따라 달라질 것이다. 상기 치료적 유효량은 그들의 지식과본 발명에 관심을 가진 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 결정될수 있다.

[0579] 상세한 설명 및 청구항에 언급된 "암"은 신장: 육종(sarcoma)(혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 점액종(myxoma), 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipoma) 및 기형종(teratoma); 폐: 기관지암(bronchogenic

carcinoma)(편평 상피세포(squamous cell), 미분화성 소세포, 미분화성 대세포, 선암(adenocarcinoma)), 폐포(alveolar)(기관지(bronchiolar))암, 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종, 림프종(lymphoma), 과오종(chondromatous hamartoma), 중피종(mesothelioma); 위장: 식도(편평세포암, 선암, 평활근육종(leiomyosarcoma), 림프종), 위 (암, 림프종, 평활근육종), 췌장(관 선암(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트린종(gastrinoma), 유암종(carcinoid tumor), VIP종(vipoma)), 소장(선암, 관상 선종(tubular adenoma), 용모성선종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 평활근종); 비뇨생식기(Genitourinary tract): 신장(선암, 윌름스 종양(Wilm's tumor)[신아세포종(nephroblastoma)], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평세포암, 이행세포암(transitional cell carcinoma), 선암), 전립선(선암, 육종), 고환(고환종(seminoma), 기형종, 배아암(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 용모상피암(choriocarcinoma), 간세포암(interstitial cell carcinoma), 섬유종, 섬유선종, 유선종(adenomatoid tumor), 지방종); 간: 간암(hepatoma)(간세포암종(hepatocellular carcinoma)), 담관암(cholangiocarcinoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 간 성종(hepatocellular carcinoma), 혈관종(hemangioma); 뼈: 골육종(osteogenic sarcoma, osteosarcoma), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(malignant lymphoma)(세망세포 육종(reticulum cell sarcoma)), 다발성골수종(multiple myeloma), 악성 거대 세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma, osteochondroma)(골연골종증(osteochondromatosis)), 양성 연골종(benign chondroma), 연골모세포종(chondroblastoma), 연골섬유근종(chondromyxofibroma), 유골 골종(osteoid osteoma) 및 거대 세포 종양 신경계: 두개골(골종(osteoma), 혈관종, 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma), 변형성골염(osteitis deformans), 수막(meninges)(수막종(meningioma), 수막섬유육종(meningiosarcoma), 신경교종증(gliomatosis)), 뇌(성상세포종(astrocytoma), 수질아세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 상의세포종(ependymoma), 배아종(germinoma)[송과체종(pinealoma)], 다형성 교아종(glioblastoma multiforme), 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma), 신경초종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma), 선천성 종양(congenital tumor)), 척수 신경섬유종(spinal cord neurofibroma), 수막종, 신경교종, 육종); 부인과(Gynecological): 자궁 (자궁내막암(endometrial carcinoma)), 자궁경관(cervix)(자궁경부암(cervical carcinoma), 종양 전 자궁경부 이행성증(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소 (난소암(ovarian carcinoma) [장액성 낭성선암종(serous cystadenocarcinoma), 점액성 낭성선암종(mucinous cystadenocarcinoma), 미분류암], 과립-난포막 세포종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 미분화세포종(dysgerminoma), 악성 기형종), 외음부(vulva)(편평상피세포암, 상피내암(intraepithelial carcinoma), 선암, 피부육종, 흑색종(melanoma)), 질(vagina)(투명세포암(clear cell carcinoma), 편평상피세포암, 포도상육종(botryoid sarcoma)[배아성 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)], 난관(fallopian tube)(암); 혈액(Hematologic): 혈액(골수성 백혈병(myeloid leukemia)[급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식 질환(myeloproliferative disease), 다발성 골수종, 골수 이행성 증후군(myelodysplastic syndrome)), 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)[악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포암(basal cell carcinoma), 편평상피세포암, 카포시 육종(Karposi's sarcoma), 사마귀이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종(angioma), 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드(keloid), 건선 및 부신(Adrenal gland): 신경모세포종(neuroblastoma)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 증식성 질병 상태를 의미한다. 따라서, 본 명세서에 제시된 용어 "암세포(cancerous cell)"는 상기에서 밝힌 질환 중 어느 하나에 의해 영향을 받은 세포를 포함한다.

[0580] 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하며, 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 지니는 염을 의미한다. 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 비독성인 것으로 이해된다. 적절한 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 추가 정보는 본 명세서에 참조로 통합되어 있는, 레밍턴의 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985) 또는 버지 등의 문헌(S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19)에서 찾을 수 있다.

[0581] 약제학적으로 허용가능한 산부가염의 예에는 아세트산, 트리플로오로아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 계피산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메

틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아린산, 무콘산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등 뿐만 아니라 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산을 이용하여 형성된것이 포함된다.

[0582]

약제학적으로 허용가능한 염기 부가염의 예에는 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄염 등과 같은 금속 이온에 의해 대체될 때 형성되는 것이 포함된다. 바람직한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘염이다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비-독성 염기로부터 유래한 염에는 일차, 이차 및 삼차 아민, 치환된 천연 아민을 포함하는 치환 아민, 사이클릭 아민 및 염기성이온 교환 수지가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기의 예에는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인(procaine), 하이드라바민(hydrabamine), 콜린, 베타인(betaine), 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민(theobromine), 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 트로메타민, N-메틸글루카민, 폴리아민 수지 등이 포함된다. 예시적인 유기 염기는이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0583]

"전구약물"은 상기 화학식의 모 화합물을 생성하기 위하여, 예를 들어 혈액 내에서의 가수분해에 의해, 생체 내에서 (전형적으로 급속히) 변형된 화합물을 의미한다. 통상적인 예에는 카르복실산 부분을지니는 활성형을 갖는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태가포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 에스테르의 예에는 알킬기가 직쇄 또는 분쇄인 알킬 에스테르(예를 들어 대략 1개 내지 대략 6개의 탄소를 가짐)가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 허용가능한 에스테르에는 또한 벤질과 같은 사이클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르를 포함하나, 벤질에만 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 아마이드의 예에는 일차 아마이드 및 이차 및 삼차 알킬 아마이드(예를 들어, 대략 1 내지 대략 6개의 탄소를 가짐)가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 아마이드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물에 관한 상세한 논의는히구치 및 스텔라의 문헌(T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series) 및 로체의 문헌(Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에서 제공되며, 상기 문헌들은 모든 목적을 위하여 참조로 본 명세서에 통합되어 있다.

[0584]

"대사산물(metabolite)"은 동물 또는 인체 내에서 대사 또는 생체내변화(biotransformation); 예를 들어, 산화, 환원 또는 가수분해에 의해 보다 극성의분자로, 또는 결합체(conjugate)로의 생체내 변화에 의해 생성되는 화합물 또는 그의 염의 분해 또는 최종 생성물을 의미한다(Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al.. (eds), 1990 for a discussion of biotransformation 참조). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 대사산물은 체내에서 화합물의 생물학적 활성형일 수 있다. 일 예에 있어서, 생물학적 활성형인 대사산물이 생체 내에서 방출되도록 전구약물이 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 뜻하지 않게도 생물학적으로 활성인 대사산물이 발견되고, 즉, 어떠한 전구 약물 설계 자체도 착수되지 않았다. 본 발명의 화합물의 대사산물의 활성 분석은 본 발명에 비추어 본 기술분야의 숙련자에게 알려져있다.

[0585]

본 발명의 화합물은 또한 화학식I, II 또는 III의 화합물의 N-옥사이드 유도체 및 보호된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 산화할수 있는 질소 원자를 함유할때, 상기 질소 원자는 본 기술분야에서 널리 공지된 방법의에 의해 N-옥사이드로 전환될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하이드록시, 카르복시, 티올 또는 질소 원자를 함유하는 임의의 기와 같은 기를 함유할 때, 이들 기는 적절한 "보호기(protecting group, protective group)"를 이용하여 보호될 수 있다. 적절한 보호기의 포괄적인 목록은전체가 참조로써 본 명세서에 통합되어 있는 그리네의 문헌(T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991)에서 찾을 수 있다. 화학식 I 의 화합물의 보호 유도체는 선행기술에 공지된방법에 의해 제조될 수 있다.

[0586]

본 명세서에 사용된 질환, 장애 또는 증후군을 "치료하는 것" 또는 "치료"는 (i) 질환, 장애 또는 증후군이 인간에게 발생하는 것을 예방하는 것, 즉 아직 상기 질환, 장애 또는 증후군을 경험하거나 증상을 나타내지 않지만상기 질환, 장애 또는 증후군에 노출되거나 걸리기 쉬울 수 있는 동물에서 상기 질환, 장애 또는 증후군의 임상학적 증상이 발달하지 않게 하는 것 (ii) 상기 질환, 장애 또는 증후군을 억제하는 것, 즉, 그의 발달을정지시키는 것 및 (iii) 상기 질환, 장애 또는 증후군을 완화시키는 것, 즉, 상기 질환, 장애 또는 증후군이 퇴행하게 하는 것을 포함한다. 본 기술분야에 알려져있는 바와 같이, 국소성 전달 대비 전신성 전달, 나이, 체중, 일반 건강, 성별, 식습관, 투여 시간, 약물 상호작용 및 질환의증증도에 대한 조정이 필요할수 있고, 본 기술분야

에서의 통상의기술을 가진 자에 의해 통상적인 실험으로 확인할 수 있을 것이다.

[0587] 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자라면 특정 결정화된 단백질-리간드 복합체, 특히 HSP90-리간드 복합체 및 그들의 상응하는 x-선 구조 좌표가 본 명세서에 기술된바와 같이 키나아제의 생물학적 활성을 이해하는데 유용한 새로운 구조적 정보를 밝히는데 사용될 수 있음을 이해할것이다. 더욱이, 상기 언급한단백질의 핵심적인 구조적 특징, 특히 리간드 결합 부위의 형태가키나아제의 선택적 조절제를 설계 또는 확인하는 방법에, 그리고 비슷한특징을 갖는 다른 단백질의 구조를 밝히는데 유용하다. 본 발명의 화합물을 리간드 성분으로 갖는 그러한 단백질-리간드 복합체가 본 발명의 일 양태이다.

[0588] 더욱이, 본 기술분야에서 통상의기술을 가진 자는 그러한적절한 X-선 품질 결정(x-ray quality crystal)이 키나아제에 결합하고 키나아제의 활성을 조절할 수 있는 후보 제제를 확인하는 방법의일부로서 사용될 수 있다는것을 인식할 것이다. 그러한 방법들은 하기 양태를 특징으로 할 수 있다: a) 하나의 형태에서 키나아제의 리간드 결합 도메인을 정의하는 정보(예를 들어, 상기에서 기술한 바와 같이 적절한X-선 품질 결정으로부터 얻어진X-선 구조 좌표에 의해 정의된바와 같음)를 적절한 컴퓨터프로그램 내로 도입하고, 여기서상기 컴퓨터 프로그램은 리간드결합 도메인의 삼차원 구조의 모델을창출하는 것, b) 후보 제제의삼차원 구조의 모델을 컴퓨터프로그램에 도입하는 것, c) 리간드결합 도메인의 모델 상에 후보 제제의 모델을 겹쳐 놓는 것, 및 d) 상기 후보 제제의모델이 공간적으로 상기 리간드 결합 도메인에 꼭 들어맞는지 여부를 평가하는 것. 양태 a-d는 필연적으로 전술한 순서에 의해 수행되는 것은 아니다. 그러한 방법들은 추가로상기 삼차원 구조의 모델을 이용하여 합리적 약물 설계(rational drug design)를 수행하는 것 및 컴퓨터 모델링과 함께 잠재성 있는 후보 제제를 선발하는 것을 수반할수 있다.

[0589] 또한, 본 기술분야에서의 숙련자는 그러한 방법들이 추가로 공간적으로 리간드 결합 도메인에 꼭 들어맞는다고 결정된 후보 제제를키나아제 조절을 위한 생물학적 활성 분석에 사용하는 것 및 상기 후보 제제가 상기 분석에서 키나아제 활성을 조절하는지 여부를 측정하는 것을 수반할 수 있다는 것을 인식할것이다. 그러한 방법들은 또한 키나아제 활성을 조절한다고 결정된상기 후보 제제를 상기 기술한바와 같이 키나아제 조절에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 고통받고 있는 포유동물에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0590] 또한, 본 기술분야에서의 숙련자는 본 명세서에 개시된 화합물들이 키나아제의 리간드 결합 도메인을 포함하는 분자 또는 분자 복합체와 회합(association)하는 시험 제제의 능력을 평가하는 방법에서사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 그러한 방법은하기의 양태를 특징으로 할 수 있다: a) 키나아제의 적절한x-선 품질 결정으로부터 얻어진구조 좌표를 이용하여, 키나아제 결합 포켓의 컴퓨터 모델을창출하는 것, b) 계산 알고리즘(computational algorithm)을 이용하여 상기 시험 제제와 결합 포켓의 컴퓨터모델 간의 맞춤(fitting) 작업을수행하는 것, 및 c) 상기 맞춤 작업의 결과를 분석하여, 상기 시험 제제와 결합 포켓의 컴퓨터모델 간의 회합을수량화하는 것.

[0591] 일반적 투여

[0592] 다른 특정 바람직한 구체예에서, 투여가바람직하게는 경구 경로에 의할 수 있다. 본 발명의 화합물또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은, 순수 형태로 또는 적절한약학적 조성물로, 허용된투여방식 중 어느 하나 또는 비슷한 유용성을 제공하기 위한 제제를 통해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 경구, 비강, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하내), 국소, 경피, 질내, 방광내, 뇌조내(intracisternally) 또는 직장(rectally)으로, 예를 들어, 정제(tablets), 좌제(suppositories), 환약(pills), 연질(soft elastic) 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말제(powders), 용제(solutions), 현탁액제(suspensions) 또는 에어로졸 등과 같이, 고형, 반고형, 동결건조 분말 또는 액상 제형(dosage form), 바람직하게는 정확한투여량을 간편하게 투여하기에 적절한단위 제형으로 투여될 수 있다.

[0593] 상기 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함할 수 있으며, 또한 담체 및 보조제등을 포함할 수 있다.

[0594] 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁제, 감미제, 향미제, 착향제, 유화제및 분산제를 포함한다. 미생물활동의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장화제(isotonic agent), 예를 들어, 설탕, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는흡수를 늦추는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴에 의해 달성될 수 있다.

- [0595] 원하는 경우, 본 발명의 화합물의 약학적 조성물은 또한, 예를 들어, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 등과 같은 습윤 또는 유화제, pH 완충제, 항산화제 등과 같은 소량의 보조 물질을 함유할 수 있다.
- [0596] 제형의 선택은 약물 투여 방식(예컨대, 경구 투여의 경우, 정제, 환약 또는 캡슐의 형태의 제형이 바람직함) 및 약물의 생체 이용률(bioavailability)과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다. 최근에, 표면적을 증가시킴으로써, 즉 입자 크기를 감소시킴으로써 생체 이용률이 증가할 수 있다는 원리에 기초하여, 낮은 생체 이용률을 보이는 약물을 위한 약학적 제형이 특히 개발되어 왔다. 예를 들어, 미국특허 제4,107,288호는 활성 물질이 거대분자의 가교된 기재(matrix) 상에 지지되어 있는 10 내지 1,000 nm 크기 범위의 입자를 갖는 약학적 제형을 기술하고 있다. 미국특허 제5,145,684호는 약물이 표면 개질화제의 존재하에 나노입자(평균 입자 크기 400 nm)로 분쇄된 다음 액체 배지에 분산되어, 매우 높은 생체 이용률을 나타내는 약학적 제형을 생성하는, 약학적 제형의 생산 방법을 기술하고 있다.
- [0597] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용가능한 살균 수용액 또는 비수용액, 현탁액 또는 에멀전, 및 살균 주사액 또는 분산액으로 복원되기 위한 살균 분말을 포함할 수 있다. 적절한 수용성 및 비수용성 담체, 희석제, 용매 또는 운반체(vehicle)의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 등), 이의 적절한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브오일) 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해서, 분산액의 경우 원하는 입자 크기의 유지에 의해서 그리고 계면활성제의 사용에 의해서, 유지될 수 있다.
- [0598] 하나의 바람직한 투여 경로는 치료될 질병 상태의 중증도에 따라 조절될 수 있는 간편한 일일 투여 방법(dosage regimen)을 이용한, 경구 투여이다.
- [0599] 경구 투여를 위한 고상 제형은 캡슐, 정제, 환약, 분말 및 과립을 포함한다. 그러한 고상 제형에서, 활성 화합물은 구연산 나트륨 또는 제이인산칼슘(dicalcium phosphate)과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 희석제(또는 담체) 또는, (a) 예를 들어, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산(silicic acid)과 같은 충전제(filler) 또는 확장제(extender), (b) 예를 들면, 셀룰로오스 유도체, 전분, 알긴산염(alginate), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아검과 같은 결합제, (c) 예를 들어, 글리세롤과 같은 습윤제(humectant), (d) 예를 들어, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카르멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 복합 규산염(complex silicate) 및 탄산나트륨과 같은 분해제(disintegrating agent), (e) 예를 들어, 파라핀과 같은 용액 지연제(solution retarder), (f) 예를 들어, 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제(absorption accelerator), (g) 예를 들어, 세틸 알콜, 및 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 등과 같은 습윤제(wetting agent), (h) 예를 들어, 고령토(kaolin) 및 벤토나이트(bentonite)와 같은 흡착제(adsorbent), 및 (i) 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고상 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴술페이트 또는 이들의 혼합물과 같은 윤활제(lubricant)와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 상기 제형은 또한 완충제를 포함할 수도 있다.
- [0600] 상기 기술한 바와 같이, 고상 제형은 장형 코팅제 및 본 기술분야에 널리 알려진 다른 코팅제와 같은 코팅과 외피(shell)를 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 진정제(pacifying agent)를 함유할 수 있고, 또한 지연된 방식으로 장관의 어떤 부분에 상기 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 그러한 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 혼입된(embedded) 조성물의 예는 중합체 물질과 왁스이다. 상기 활성 화합물은 또한, 적절한 경우, 하나 이상의 상기 언급된 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태로도 존재할 수 있다.
- [0601] 경구 투여를 위한 액상 제형은 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제(elixir)를 포함한다. 그러한 제형은, 예를 들어, 본 발명의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 임의의 약학적 보조제 예를 들어, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아마이드와 같은 가용화제 및 유화제 오일, 특히 면실유, 땅콩유(groundnut oil), 옥수수 배아유(corn germ oil), 올리브유, 피마자유 및 참기름, 글리세롤, 테트라하이드로프루피톨 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 이들 물질의 혼합물 등을 예를 들어, 물, 식염수, 수용성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 담체 중에서 용해시키고, 분산시키는 등에 의해 제조됨으로써, 용액 또는 현탁액을 형성한다.
- [0602] 상기 활성 화합물 외에, 현탁액은, 예를 들어, 에톡실레이티드 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및

트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물등과 같은, 현탁화제(suspending agent)를 함유할 수 있다.

- [0603] 직장 투여를 위한 조성물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜또는 좌제 왁스와 같은 적절한비자극성 부형제와 혼합하여 제조될수 있는 좌제이며, 이는 일반적인 온도에서는 고상이나 체온에서는 액상이고, 따라서적절한 체강(body cavity)에 있는 동안 용해되고 그 안에 상기 활성 성분을 방출한다.
- [0604] 본 발명의 화합물의 국소 투여를위한 제형은 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제(inhalant)를 포함한다. 상기 활성 성분은 살균 조건하에서 생리학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 보존제, 완충제 또는 요구될 수 있는 바와 같이 분무제(propellant)와 혼합된다. 안과용 제형(Ophthalmic formulation), 안연고(eye ointment), 분말 및 용액이 또한 본 발명에서의 화합물을 위해 또한 고려된다.
- [0605] 압축 가스가 에어로졸 형태의 본 발명의 화합물을 분사하기 위해 사용될수 있다. 이 목적에 적절한불활성 가스는 질소, 이산화탄소 등이다.
- [0606] 일반적으로, 의도된 투여 방식에따라, 상기 약제학적으로 허용가능한 조성물은 약 1중량% 내지 약 99중량%의 본 발명의 화합물또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 99중량% 내지 1중량%의 적절한 약학적 부형제를 함유할것이다. 일 예에 있어서, 상기 조성물은 본 발명의 화합물또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 약 5중량% 내지 약 75중량% 범위이고, 나머지는 적절한 약학적부형제일 것이다.
- [0607] 그러한 제형들을 제조하는 방법 자체는 본 기술분야에서의 숙련자에게 알려져 있거나 자명하다(예컨대, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990) 참조). 투여될조성물은 본 발명의 교시에따른 질병 상태의 치료를 위하여, 아무튼 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유할 것이다.
- [0608] 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은 사용된특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안정성 및 작용 시간, 나이, 체중, 일반 건강, 성별, 식습관, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 질병 상태의 중증도 및 치료요법을 받는 대상을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라지는 치료적 유효량으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 하루에약 0.1 내지 1,000 mg 범위의 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 약 70kg의 체중을 갖는 정상 성인의경우, 하루에 체중 1kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg의 범위의 투여량이 일례이다. 하지만, 사용되는 특정 투여량은 달라질 수 있다. 예를 들어, 투여량은 환자의 요구, 치료될 질환의 중증도 및 사용되는 화합물의 약리 활성을포함하는 수많은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 환자를 위한 최적 투여량을 결정하는 것은 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게널리 알려져 있다.
- [0609] 상기 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 희석제 및 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물을 포함할 것이며, 또한 다른 의약제(medicinal agent) 및 약학적(pharmaceutical agent)를 포함할 수 있다. 본 발명에서 상기 화합물의 조성물은 항암제및/또는 암을 치료하는 환자에게 일반적으로 투여되는 기타 제제, 예컨대, 수술, 방사선 및/또는 화학 치료제와 조합되어 사용될수 있다. 암 치료에 있어 화학식 I의 화합물과 조합되어 투여되기에 유용한 화학 치료제에는 알킬화제인 백금 함유 제제가포함된다.
- [0610] 만약 고정된 투여량으로 제형화되면, 상기 조합 생성물은 상기 기술된 투여량 범위 내에서본 발명의 화합물 및 허가된투여량 범위 내에서 기타 약학적 활성 제제를 사용한다. 대신에, 조합 제형이 부적합할 때, 본 발명의 화합물이 공지된 약제학적으로 허용가능한 제제와 함께 연속적으로 사용될수 있다.
- [0611] 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형들이 하기에기술되어 있다.
- [0612] 합성 과정
- [0613] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은 그들의 구조에서 비대칭 탄소 원자, 산화된 황 원자 또는 4원화(quaternized) 질소 원자를 가질 수 있다.
- [0614] 본 명세서에 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염은 단일 입체이성질체, 라세미체 및 거울상이성질체(enantiomer)과 부분입체이성질체(diastereomer)의 혼합물로 존재할수 있다. 본 명세서에 개시된화합물은 또한 기하학적 이성질체로 존재할 수도 있다. 그러한단일 입체이성질체, 라세미체 및 이의 혼합물 및 기하학적 이성질체들 모두는 본 명세서에 개시된화합물의 범주 내에 속하는것으로 의도된다.
- [0615] 화합물을 구축하기 위해 본 명세서에 개시된 화합물의 일반적설명을 고려할 때, 그러한구축의 결과로 안정한 구

조가창출된다고 가정된다. 즉, 본 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 정상적으로는 안정한(즉, 위와 같이, 입체적으로 실질적인 및/또는 합성적으로 유용한) 화합물로서 고려될 수 없는 이론적으로 몇 가지 구축물을 인식할 것이다.

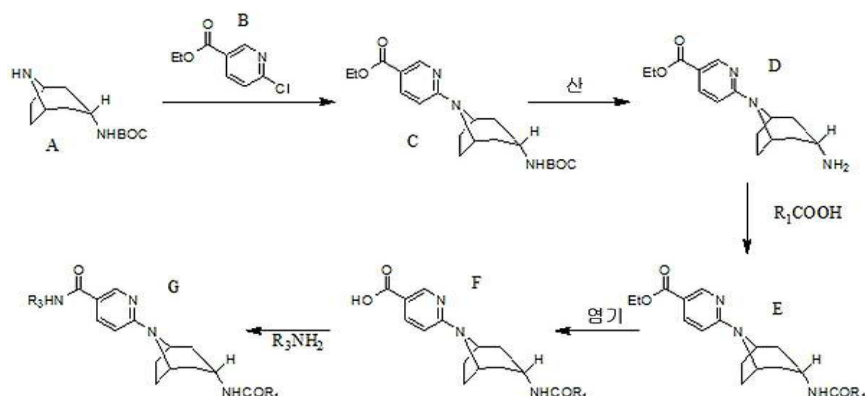
[0616] 입체이성질체의 라세믹 혼합물 또는 비라세믹 혼합물로부터 단일 입체이성질체를 제조하고/하거나 선별하고 분리하는 방법은 본 기술분야에 널리 알려져 있다. 예를 들어, 광학 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 중간체(chiral synthon) 또는 키랄 시약(chiral reagent)을 이용하여 제조되거나 통상적인 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 거울상이성질체(R- 및 S-이성질체)는 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 알려진 방법에 의해, 예를 들어, 결정화에 의해 선별될 수 있는 부분입체이성질체 염 또는 복합체의 형성에 의해 예를 들어 결정화에 선별될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성, 하나의 거울상 이성질체를 거울상이성질체-특이적 시약과의 선택적반응, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원 후, 개질 및 비개질된 거울상이성질체를 분리하는 것 또는 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카와 같이 예컨대 키랄 지지체 상의 키랄 환경에 있는, 또는 키랄 용매의 존재 중의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분해될 수 있다. 바람직한 거울상이성질체가 상기 기술된 분리 과정 중 하나에 의해 또 다른 화합물(chemical entity)로 전환되는 경우, 바람직한 거울상이성질체 형태를 유지시키기 위해 추가의 단계가 필요할 수 있다. 그 대신에, 특정 거울상이성질체가 광학 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 이용한 비대칭 합성(asymmetric synthesis)에 의해, 또는 비대칭 변환(asymmetric transformation)에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 거울상이성질체로 변환시킴으로써, 합성될 수 있다. 특정 거울상이성질체가 많은 거울상이성질체의 혼합물의 경우, 주된 거울상이성질체 성분이 재결정화에 의해 더 많아질 수 있다(동시에 수율을 떨어짐).

[0617] 또한, 본 발명의 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매를 갖는 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 상기 용매화된 형태는 본 발명의 화합물의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등한 것으로 고려된다.

[0618] 더욱이, 본 발명은 조합 화학(combinatorial chemistry)을 포함하는 표준 유기 합성 기술이나 균의 소화, 대사, 효소전환 등과 같은 생물학적 방법에 의해 제조되는 화합물들을 포함한다고 의도된다.

[0619] 하기의 실시예와 도식은 본 명세서에 개시된 화합물을 위한 일반적인 합성 방법을 묘사한다. 본 명세서에 개시된 화합물의 합성은 이들 실시예와 도식에 의해 제한되지 않는다. 본 기술분야에서의 숙련자는 다른 방법이 본 명세서에 개시된 화합물들을 합성하는데 사용될 수 있다는 것과 상기 실시예에 기술된 방법 및 도식이 단지 하나의 방법에 지나지 않는다는 것을 이해할 것이다. 하기의 설명에서, 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자는 특정 반응 조건, 첨가된 시약, 용매 및 반응 온도가 본 개시의 범주 내에 속하는 특정 화합물의 합성을 위해 변형될 수 있음을 인지할 것이다.

[0620] 합성 반응식 1:



[0621] 반응식 1은 실시예 1에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R₁ 및 R₃는 본 명세서에서 정의한바와 같다.

[0623] 반응식 1에서, 화합물 (B)는 적당한 반응 조건 하에서 화합물(A)에 첨가되어 방향족 친핵 치환 반응을 경험하고 화합물 (C)를 얻는다. 그 다음, 화합물 (C)는 산성 조건, 예컨대 HCl 하에서 탈보호되고, BOC를 제거하고

화합물 (D)를 얻는다. 화합물 (D)에, R_1COOH 가 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 첨가되고, 축합하여 아미드 화합물(E)에서 아미드 결합을 형성한다. 그 다음, 화합물 (E)의 카르복실레이트는 염기성 조건 하에서 가수분해되어 화합물 (F)의 카르복실산을 얻는다. 그 다음, R_3NH_2 는 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 F 에 첨가되고, 축합하여 화합물 (G)에서 아미드 결합을 형성한다.

[0624] 실시예 1: 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([4-[4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]페닐]메틸)피리딘-3-카르복사미드.

[0625] 단계 1: 1,1-디메틸에틸 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일카바메이트 히드로클로라이드 (시약 제조 1의 방법에 따라 합성됨)(10.44 g, 40 mmol), 에틸 6-클로로니코티네이트 (7.4 g, 40 mmol) 및 트리에틸아민 (22.4 mL, 160 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (40 mL)에 첨가하고, 수득한스스펜션을 125℃에서 24시간 동안 밀봉관에서 가열했다. 실온으로 냉각시, 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석한다음, 물 (200 mL)로 세정했다. 유기 층을 10% 수성 시트르산 (2×100 mL)로 2회, 염수로세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 고형 잔류물을 얻은 다음, 이를 에틸 에테르에 현탁시켰다. 고형물을 여과로 수집한 다음, 추가 에틸 에테르로 세정하여 에틸 6-[3-엔도-([[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (6.78 g, 45% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.75 (br d, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (tr, 3H).

[0626] 단계 2: 에탄올 (20 mL) 중 에틸 6-[3-엔도-([[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (2.83 g, 7.54 mmol)의 용액에디옥산 (20 mL) 중 4N 염산의용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 탄산나트륨을, 수성 층이 pH 10 에 도달할 때까지 첨가했다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×150 mL)로 추가 추출하고, 조합된유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조하고, 농축하여 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (1.88 g, 90% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.65 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.59 (br s, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 6H), 1.58 (d, 2H), 1.35 (t, 3H); $C_{15}H_{21}N_3O_2$ 에 대한 MS (EI): 276 (MH^+).

[0627] 단계 3: 디메틸포름아미드 (20 mL) 중 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (2.63 g, 9.55 mmol), 3-메톡시-2-메틸벤조산 (1.59 g, 9.55 mmol), HATU (3.63 g, 9.55 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (3.70 g, 28.65 mmol)의 용액을 실온에서 4일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (50 mL), 5% 수성 리튬 클로라이드 (2×150 mL), 및 염수 (50 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 건조하여 조 에틸 6-[3-엔도-([2-메틸-3-메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (4.73 g)을 얻었다. $C_{24}H_{29}N_3O_4$ 에 대한 MS (EI): 424 (MH^+).

[0628] 단계 4: 메탄올 (90 mL) 및 물 (30 mL) 중 미정제 에틸 6-[3-엔도-([2-메틸-3-메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (4.72 g, 최대 9.55 mmol) 및 수산화칼륨 (1.07 g, 19.10 mmol)의 스스펜션을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 메탄올의 일부를 증발시키고, 물을 수득한 혼합물에 첨가하고, pH 를, 1 N 수성 염산으로 5 로 조정했다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 건조하여 6-[3-엔도-([2-메틸-3-메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리

단-3-카르복실산 (3.14 g, 83% 수율, 2단계에 걸쳐)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.45 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.87 (d, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 396 (MH^+).

[0629]

단계 5: 디메틸포름아미드 (5 ml) 중 tert-부틸 4-[4-(아미노메틸)페닐]피페라진-1-카르복실레이트 (223 mg, 0.77 mmol), 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (324 mg, 0.77 mmol), HATU (291 mg, 0.77 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (302 mg, 2.34 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (25 ml), 5% 수성 리튬 클로라이드 (2×25 ml), 및 염수 (25 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 건조하여 1,1-디메틸에틸 4-(4-({[6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]피리딘-3-일}-카르보닐)-아미노)메틸)-페닐]-피페라진-1-카르복실레이트 (498 mg, 97% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.58 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.92 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.13 (t, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.48 (s, 9H); $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 669 (MH^+).

[0630]

단계 6: 메탄올 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 4-(4-({[6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]피리딘-3-일}-카르보닐)아미노)메틸)-페닐]-피페라진-1-카르복실레이트 (495 mg, 0.74 mmol)의 용액에 디옥산 (5 ml) 중 4N 염산의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2분 동안 환류했다. 농축, 및 분취 HPLC (0.1% 수성 암모늄 아세테이트-아세토니트릴)에 의한 정제로 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]-N-[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸]-피리딘-3-카르복사미드 아세테이트 염 (45 mg, 9% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.90 (m, 2H); $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 569 (MH^+).

[0631]

단계 7: 디메틸포름아미드 (4 ml) 중 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]-N-[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸]-피리딘-3-카르복사미드 (276 mg, 0.30 mmol), 1-아이오도-2-메틸프로판 (62 mg, 0.34 mmol), 및 탄산세슘 (500 mg, 1.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 분취HPLC (0.1% 수성 암모늄 아세테이트-아세토니트릴)에 의한 정제로 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일]-N-({4-[4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]페닐}-메틸)-피리딘-3-카르복사미드 아세테이트 염 (17 mg, 8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.23 (m, 5H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 0.94 (d, 6H); $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 625 (MH^+).

[0632]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [1(A)-1(FC)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[0633]

1(B): N-시클로프로필-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-

8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 시클로프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{25}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 435 (MH^+).

[0634] 1(C): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(메틸옥시)에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-메톡시에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{25}H_{32}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 453 (MH^+).

[0635] 1(D): N-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-(디메틸아미노)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 466 (MH^+).

[0636] 1(E): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-(모르폴린-4-일)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{37}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 507.99 (MH^+).

[0637] 1(F): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일-메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 3-아미노메틸피리딘을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 485.97 (MH^+).

[0638] 1(G): N-시클로펜틸-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 시클로펜틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 463.02 (MH^+).

[0639] 1(H): N-[(2-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-클로로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 519.99 (MH^+).

[0640] 1(I): N-[(4-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 4-클로로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 519.93 (MH^+).

[0641] 1(J): N-{2-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]에틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 3,4-디메톡시페닐아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{32}H_{38}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 558.94 (MH^+).

[0642] 1(K): N-(푸란-2-일메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 푸르푸릴아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에

따라 제조했다. $C_{27}H_{30}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 474.97 (MH^+).

[0643] 1(L): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-메틸프로필)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 이소부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 451.01 (MH^+).

[0644] 1(M): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([4-(메틸옥시)페닐]메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 4-메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 514.97 (MH^+).

[0645] 1(N): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(메틸옥시)프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 3-메톡시프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 497.00 (MH^+).

[0646] 1(O): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([4-(메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 4-메틸벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 498.98 (MH^+).

[0647] 1(P): N-(1,3-벤조다옥솔-5-일메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 피페로닐아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{32}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 528.94 (MH^+).

[0648] 1(Q): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-프로프-2-인-1-일피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 프로파르길아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{25}H_{28}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 432.98 (MH^+).

[0649] 1(R): N-([3,4-비스(메틸옥시)페닐]메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 3,4-디메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{31}H_{36}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 544.96 (MH^+).

[0650] 1(S): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 535.03 (MH^+).

[0651] 1(T): N-[2-(에틸티오)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-(에틸티오)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{34}N_4O_3S$ 에 대한 MS (EI): 482.97 (MH^+).

- [0652] 1(U): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1S,2S)-2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (1S,2S)-2-(벤질옥시)시클로펜틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{34}H_{40}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 568.98 (MH^+).
- [0653] 1(V): N-[(6-클로로피리딘-3-일)-메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (6-클로로피리딘-3-일)-메틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{30}ClN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 520.92 (MH^+).
- [0654] 1(W): N-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-클로로-6-플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{30}ClFN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 537.90 (MH^+).
- [0655] 1(X): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(메틸티오)에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(메틸티오)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{25}H_{32}N_5O_3S$ 에 대한 MS (EI): 469.45 (MH^+).
- [0656] 1(Y): N-부틸-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 451.08 (MH^+).
- [0657] 1(Z): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(3-모르폴린-4-일프로필)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(모르폴린-4-일)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{39}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 522.08 (MH^+).
- [0658] 1(AA): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피리딘-4-일에틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(피리딘-4-일)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 500.45 (MH^+).
- [0659] 1(AB): N-{2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 481.07 (MH^+).
- [0660] 1(AC): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(피리딘-3-일)-에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 499.99 (MH^+).

- [0661] 1(AD): N-[4,4-비스(메틸옥시)부틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4,4-비스(메틸옥시)부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{38}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 511.04 (MH^+).
- [0662] 1(AE): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (5-메틸피라진-2-일)메틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{32}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 501.57 (MH^+).
- [0663] 1(AF): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(프로필옥시)프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(프로필옥시)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{38}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 495.05 (MH^+).
- [0664] 1(AG): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐]메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3,4,5-트리스(메틸옥시)벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{32}H_{38}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 575.32 (MH^+).
- [0665] 1(AH): N-([3,5-비스(메틸옥시)페닐]메틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3,5-비스(메틸옥시)벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{31}H_{36}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 544.97 (MH^+).
- [0666] 1(AI): N-[(1S)-1-(4-([2-(디에틸아미노)에틸]옥시)페닐)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 2-([4-[(1S)-1-아미노에틸]페닐]옥시)-N,N-디에틸에탄아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.59 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.18 (q, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.67 (q, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.09 (t, 6H); $C_{36}H_{47}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 614 (MH^+).
- [0667] 1(AJ): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-([4-((트리플루오로메틸)옥시)페닐]메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-트리플루오로메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{31}F_3N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 569.59 (MH^+).
- [0668] 1(AK): N-(시클로프로필메틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 시클로프로필메틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499.39 (MH^+).

- [0669] 1(AL): N-([2,4-비스(메틸옥시)페닐]메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,4-비스(메틸옥시)벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{31}H_{36}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 545.66 (MH^+).
- [0670] 1(AM): N-(4-브로모페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-브로모벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}BrN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 564 (MH^+).
- [0671] 1(AN): N-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{36}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 509 (MH^+).
- [0672] 1(AO): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3S)-1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (S)-1-벤질피롤리딘-3-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{33}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 554 (MH^+).
- [0673] 1(AP): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (R)-1-벤질피롤리딘-3-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{33}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 554 (MH^+).
- [0674] 1(AQ): N-[3-(디에틸아미노)프로필]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(디에틸아미노)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 508 (MH^+).
- [0675] 1(AR): N-{3-[(1-메틸에틸)옥시]프로필}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(1-메틸에틸옥시)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{38}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 495 (MH^+).
- [0676] 1(AS): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-프로필피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{25}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 437 (MH^+).
- [0677] 1(AT): N-[2-(디에틸아미노)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(디에틸아미노)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 494 (MH^+).

- [0678] 1(AU): N-(3-메틸부틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-메틸부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{36}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 465 (MH^+).
- [0679] 1(AV): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-메틸벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499 (MH^+).
- [0680] 1(AW): N-[(3-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}FN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 503 (MH^+).
- [0681] 1(AX): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-메틸벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499 (MH^+).
- [0682] 1(AY): N-[(3-클로로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-클로로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 520 (MH^+).
- [0683] 1(AZ): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 테트라히드로푸르푸릴아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).
- [0684] 1(BA): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{37}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 520 (MH^+).
- [0685] 1(BB): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).
- [0686] 1(BC): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-(피페리딘-1-일)에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).
- [0687] 1(BD): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[2-(메

틸옥시)페닐}메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 515 (MH^+).

[0688] 1(BE): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[3-(메틸옥시)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 515 (MH^+).

[0689] 1(BF): N-[(2-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}FN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 503 (MH^+).

[0690] 1(BG): N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{31}FN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 503 (MH^+).

[0691] 1(BH): N-[(1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-아미노-(1R,2R,4S)-비시클로[2.2.1]헵탄을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{36}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 489 (MH^+).

[0692] 1(BI): N-(3,3-디메틸부틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3,3-디메틸부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{38}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).

[0693] 1(BJ): N-{[2,3-비스(메틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,3-디메톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{31}H_{36}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 545 (MH^+).

[0694] 1(BK): N-{[2-(에틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-에톡시벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{31}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 529 (MH^+).

[0695] 1(BL): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 1-벤질-4-아미노피페리딘을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{34}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 463 (MH^+).

[0696] 1(BM): 에틸 4-[(6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]

피리딘-3-일-}카르보닐)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트. 단계 5 에서 에틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{39}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 550 (MH^+).

[0697] 1(BN): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-티에닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-아미노메틸티오펜을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{30}N_4O_3S$: 491 (MH^+).

[0698] 1(BO): N-시클로부틸-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 시클로부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{26}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 449 (MH^+).

[0699] 1(BP): N-[3-(에틸옥시)프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(에틸옥시)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 481 (MH^+).

[0700] 1(BQ): N-[3-(디메틸아미노)프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(디메틸아미노)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{27}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 480 (MH^+).

[0701] 1(BR): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-트리플루오로메틸벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{31}F_3N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 553 (MH^+).

[0702] 1(BS): n-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,4-디플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 521 (MH^+).

[0703] 1(BT): N-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,5-디플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 521 (MH^+).

[0704] 1(BU): N-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,6-디플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 521 (MH^+).

- [0705] 1(BV): N-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3,4-디플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 521 (MH^+).
- [0706] 1(BW): N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{34}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 503 (MH^+).
- [0707] 1(BX): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(2-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (d, 2H). $C_{29}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 485.6 (MH^+).
- [0708] 1(BY): N-(3,5-디메틸페닐)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3,5-디메틸아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.59 (s, br, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (d, 2H). $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499.4 (MH^+).
- [0709] 1(BZ): N-1,3-벤조디옥솔-5-일-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.59 (s, br, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (d, 2H). $C_{29}H_{30}N_4O_5$ 에 대한 MS (EI): 515.5 (MH^+).
- [0710] 1(CA): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(4-메틸페닐)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-메틸아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (m, 5H), 2.12 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (d, 2H). $C_{29}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 485.8 (MH^+).
- [0711] 1(CB): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3-메틸페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-메틸아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499 (MH^+).

- [0712] 1(CC): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[2-(메틸옥시)페닐]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-메톡시아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.57 (s, br, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (m, 3H). $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 501 (MH^+).
- [0713] 1(CD): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[3-(메틸옥시)페닐]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-메톡시아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.57 (s, br, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (d, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 501 (MH^+).
- [0714] 1(CE): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[4-(메틸옥시)페닐]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-메톡시아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 4.58 (s, br, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (d, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 501 (MH^+).
- [0715] 1(CF): N-(3-클로로페닐)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-클로로아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 10.14 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (1H), 6.85 (m, 2H), 4.60 (s, br, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).
- [0716] 1(CG): N-(4-플루오로페닐)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-플루오로아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 10.04 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.59 (s, br, 2H), 3.83 (m 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 489 (MH^+).
- [0717] 1(CH): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[1-(6-피페라진-1-일피리딘-3-일-)에틸]피리딘-3-카르복사미드. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.76 (br s, 2H), 9.46 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.24 (tr, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.20-5.10 (br m, 1H), 4.01 (br, 4H), 3.92 (br, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (br, 4H), 2.35-2.28 (br m, 2H), 2.20-2.00 (br m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (d, 3H). 단계 5 에서 tert-부틸 4-(5-(1-아미노에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(시약 제조 7 에 따라

합성됨)를 사용하고, 단계 6을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 합성했다.

[0718]

1(CI): N-[1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5에서 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄아민 (시약 제조 8에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.59 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.24-7.19 (m, 4H), 6.92 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.61 (br, 2H), 4.25 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.64 (br, 1H), 1.57 (d, 3H); $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 696 (MH^+).

[0719]

1(CJ): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5에서 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤질아민 (시약 제조 2에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.81(dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.61 (m, 4H), 4.23 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 8H), 2.19 (m, 4H), 1.99 (d, 2H), 1.92-1.80 (br m, 6H), 1.21 (m, 4H). $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 582 (MH^+).

[0720]

1(CK): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 5에서 1,1-디메틸에틸 (3R)-피롤리딘-3-일-카바메이트를 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.48 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.52-4.57 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 4H). $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):464 (MH^+).

[0721]

1(CL): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-3-일-피리딘-3-카르복사미드. 단계 5에서 1,1-디메틸에틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.88-3.93 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.87-2.96 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.98-2.06 (m, 3H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):478 (MH^+).

[0722]

1(CM): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-피페리딘-4-일피리딘-3-카르복사미드. 단계 5에서 1,1-디메틸에틸-4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.02 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.94-2.10 (m, 5H), 1.80 (q, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS

(EI):478 (MH⁺).

[0723]

1(CN): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피롤리딘-3-일-메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 1,1-디메틸에틸-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.31 (t, 2H), 9.14 (t, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (d, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.98-2.05 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 1H). C₂₇H₃₅N₅O₃ 에 대한 MS (EI):478 (MH⁺).

[0724]

1(CO): N-시클로헥실-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 시클로헥실아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.19 (d, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 5H), 1.60 (d, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.01-1.19 (m, 1H). C₂₈H₃₆N₄O₃ 에 대한 MS (EI):477 (MH⁺).

[0725]

1(CP): N-메틸-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 메틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.47 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (d, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 5H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.93 (s, 1H). C₂₃H₂₈N₄O₃ 에 대한 MS (EI):409 (MH⁺).

[0726]

1(CQ): N-에틸-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 에틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.21 (t, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07-2.12 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.10 (t, 3H). C₂₄H₃₀N₄O₃ 에 대한 MS (EI):423 (MH⁺).

[0727]

1(CR): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1R)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1R)-1-페닐에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.72 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.11 (s, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (d, 3H). C₃₀H₃₄N₄O₃ 에 대한 MS (EI):499 (MH⁺).

- [0728] 1(CS): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1S)-1-페닐에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.11 (s, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.47 (d, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):499 (MH^+).
- [0729] 1(CT): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-페닐프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1R)-1-페닐프로판-1-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.86-4.92 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.10 (s, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 0.90 (t, 3H). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):513 (MH^+).
- [0730] 1(CU): N-[(1S)-1-(4-클로로페닐)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1R)-1-(4-클로로페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.71 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09-5.17 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.08-2.12 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.46 (d, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):533 (MH^+).
- [0731] 1(CV): N-[(1S)-2-아미노-1-메틸-2-옥소에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 L-알라닌아미드 히드로클로라이드를 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 4H), 2.09-2.13 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.32 (d, 3H). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):466 (MH^+).
- [0732] 1(CW): N-히드록시-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 히드록실아민 히드로클로라이드를 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.18 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 2.20 (d, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):410 (MH^+).
- [0733] 1(CX): N-{8-[5-(히드라지노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-3-(메틸옥시)벤즈아미드. 단계 5 에서 히드라진 히드로클로라이드를 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법

에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.11 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07-2.12 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.89 (s, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 411 (MH^+).

[0734]

1(CY): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 1-메틸피페리딘-4-아민을사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10.47 (br s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 1.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.81 (br s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 3H), 2.76 (t, 1H), 2.71-2.74 (m, 3H), 2.28 (d, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.84-2.05 (m, 6H). $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).

[0735]

1(CZ): N-(1-메틸에틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 프로판-2-아민을사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.59 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.14 (d, 6H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 437 (MH^+).

[0736]

1(DA): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-[8-(5-({[3R]-피롤리딘-3-일아미노카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 1,1-디메틸에틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에따라 제조했다. $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 548.4 (MH^+).

[0737]

1(DB): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예1의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 590.4 (MH^+).

[0738]

1(DC): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-{8-[5-({[(3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 (3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 590.4 (MH^+).

[0739]

1(DD): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 (3R)-1-에틸피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라

제조했다. $C_{33}H_{47}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 590.4 (MH^+).

[0740]

1(DE): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸 벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 (3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{34}H_{49}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 604.4 (MH^+).

[0741]

1(DF): 2-[(1-에틸프로필)아미노]-N4-{8-(5-({[(3S)-피롤리딘-3-일아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸 벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 1,1-디메틸에틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. $C_{34}H_{49}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 562.2 (MH^+).

[0742]

1(DG): 5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸-N4-{8-(5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸 벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨) 및 단계 5 에서 (3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $C_{35}H_{51}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 618.3 (MH^+).

[0743]

1(DH):
N-[(4-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-{4-(아미노메틸)페닐}옥시}-N,N-디에틸에탄아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다.
 1H -NMR(CD_3OD): 8.50 (d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23(t, 1H), 7.02-6.98(m, 3H), 6.89(d, 1H), 4.83(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.33(t, 3H), 4.21-4.18(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61(t, 2H), 3.38-3.36(m, 2H), 3.30-3.29(m, 4H), 2.10(s, 3H), 2.03(s, 2H), 2.00(s, 2H), 1.36(t, 6H).
 $C_{35}H_{45}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 601 (MH^+).

[0744]

1(DI):
N-[(3-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2-{3-(아미노메틸)페닐}옥시}-N,N-디에틸에탄아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다.
 1H -NMR (CD_3OD): 8.50(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21(dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.26(t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.93-6.90(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.34(t, 2H), 4.06-4.05(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.37-3.35(m, 2H), 3.35-2.33 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.28(s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.38 (t, 6H). $C_{35}H_{45}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 601 (MH^+).

[0745]

1(DJ): N-(8-{5-([4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸)아미노}-카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 테레프탈산 모노아미드 및 단계 5 에서 4-(4-메틸피페

라진-1-일)벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.60(s, 1H), 8.00-7.95(m, 3H), 7.83(d, 2H), 7.25(d, 2H), 6.95(d, 2H), 6.75(s, 1H), 4.62(s, 2H), 4.47(s, 2H), 4.00-4.01(m, 1H), 3.28- 3.21 (m, 4H), 2.87-2.82 (m, 4), 2.51(s, 3H), 2.31-2.16(m, 8H). $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 583(MH^+).

[0746]

1(DK): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.79(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.23(t, 1H), 7.02(d, 1H), 6.92-6.90(m, 2H), 6.80(d, 1H), 4.58(s, 2H), 3.82(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.09-2.98(m, 4H), 2.46-2.23 (m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.15(s, 3H), 2.11-1.98(m, 4H), 1.86(d, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 569 (MH^+).

[0747]

1(DL): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-(1-메틸피페리딘-4-일)아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예1의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.59(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.35(dd, 1H), 7.64(d, 2H), 7.28-7.23(m, 3H), 7.02(d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.73(s, 2H), 3.85-3.82(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.31(s, 1H), 3.30(s, 1H), 3.15(t, 2H), 2.99(s, 1H), 2.92(s, 3H), 2.85(s, 1H), 2.36-2.34(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.15-2.09(m, 2H), 1.96-1.93(m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 569 (MH^+).

[0748]

1(DM): N-(4-({[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}페닐)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-[2-(디메틸아미노)에톡시]아닐린을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예1의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.57(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.34(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.24(t, 2H), 7.07-7.03(m, 3H), 6.91(d, 2H), 4.73(s, 2H), 4.36(t, 2H), 4.04-4.02(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.60(t, 2H), 2.99(s, 6H), 2.35-2.33(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.13-2.12(m, 4H). $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 559 (MH^+).

[0749]

1(DN): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-메틸프로필]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (S)-(+)-2-부틸아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다.

[0750]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8.49(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.27-8.24(m, 1H), 7.22(t, 2H), 7.04(d, 1H), 6.88(d, 1H), 4.72(s, 2H), 3.92-3.91(m, 1H), 3.81(s, 3H), 2.27-2.15(m, 4H), 2.06(s, 3H), 2.01-1.99(m, 4H), 1.52-1.47(m, 2H), 1.14(d, 2H), 0.88(t, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 451 (MH^+).

[0751]

1(DO): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일-]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (3R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.51-8.50(m, 1H), 8.39(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.24(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.77(s, 2H), 4.70(s, 1H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.92-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.81-3.78(m, 1H), 3.51-3.49(m, 2H), 3.21-3.19(m, 1H), 3.04(s, 2H), 2.98(s, 3H), 2.42-

2.40(m, 1H), 2.37-2.34(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.19-2.15(m, 4H). $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).

[0752]

1(DP): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (3S)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하고, 단계 6 및 7 을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR (CD_3OD): 8.47(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.25(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.65-4.60(m, 1H), 4.11-4.01(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.81-3.78(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.22-3.20(m, 1H), 3.11(s, 2H), 2.28(s, 3H), 2.65-2.60(m, 1H), 2.44-2.40(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.18-2.16(m, 4H). $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).

[0753]

1(DQ): N-[(2-클로로-3,6-디플루오로페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-피리딘-3-카르복사미드. 2-클로로-3,6-디플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.71 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.03-6.85 (m, 3H), 4.62-4.56 (m, 4H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.15-1.86 (m, 9H). $C_{29}H_{29}ClF_2N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 556 (MH^+).

[0754]

1(DR): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. (1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에탄아민 디히드로클로라이드 (시약 제조 3 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 디히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.99 (br s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 4H), 7.04-6.87 (m, 4H), 5.13-5.05 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 5H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.79 (d, 3H), 2.34-1.98 (m, 8H), 1.45 (d, 3H). $C_{35}H_{44}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 597 (MH^+).

[0755]

1(DS): N-[(4-플루오로-3-(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-피리딘-3-카르복사미드. 4-플루오로-3-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.95 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27(d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.44 (d, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 6H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 4H). $C_{30}H_{33}FN_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0756]

1(DT): N-[(3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-피리딘-3-카르복사미드. 3-플루오로-4-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.93 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 5H), 6.87 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.17-1.89 (m, 9H). $C_{30}H_{33}FN_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0757]

1(DU): N-[(2-클로로-4-(메틸옥시)페닐)메틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자

비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 2-클로로-4-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 5H), 2.04-1.90 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):549 (MH^+).

[0758]

1(DV): N-{[2,6-디플루오로-4-(메틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 2,6-디플루오로-4-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.78 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):551 (MH^+).

[0759]

1(DW): N-{[2-플루오로-6-(메틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 2-플루오로-6-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.52 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 3H), 4.64 (br s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 5H), 2.04-1.90 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):533 (MH^+).

[0760]

1(DX): N-{[4-플루오로-2-(메틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 4-플루오로-2-메톡시벤질아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.82 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI):533 (MH^+).

[0761]

1(DY): N-[(2-클로로-6-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 1-(2-클로로-6-플루오로-3-메틸페닐)메탄아민 (시약 제조 6 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.68 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.57 (d, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 5H), 2.04-1.90 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI):551 (MH^+).

[0762]

1(DZ): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2,3,6-

트리플루오로페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,3,6-트리플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.73-8.67 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.90 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.03-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.75-6.71 (d, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 3.87-3.77 (m, 4H), 2.23-2.16 (d, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.88-1.79 (d, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 539 (MH^+).

[0763]

1(EA): n-([3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아민 (시약 제조 5 의 방법에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.79-8.73 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 3H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.78-6.72 (d, 1H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.40-4.35 (d, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.11-2.96 (br. s, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (d, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 601 (MH^+).

[0764]

1(EB): N-(2,3-디히드록시프로필)-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 3-아미노프로판-1,2-디올을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.61 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.97-7.92 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.76-6.72 (d, 1H), 4.84-4.81 (d, 2H), 4.60-4.50 (m, 4H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (d, 2H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 469 (MH^+).

[0765]

1(EC): N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로펜틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1S,2S)-2-아미노시클로펜탄올을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.60 (s, 1H), 8.24-8.20 (d, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.77-6.71 (d, 1H), 4.80-4.76 (d, 2H), 4.60-4.50 (br. s, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (d, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).

[0766]

1(ED): N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (1S,2S)-2-아미노시클로헥산올을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.60 (s, 1H), 8.24-8.20 (d, 1H), 7.98-7.93 (d, 1H), 7.88-7.84 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.77-6.71 (d, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.58-4.50 (br. s, 2H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 4H). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 493 (MH^+).

[0767]

1(EE): N-아제티딘-3-일-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 1,1-디메틸에틸-3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계

7을 생략하여 실시예1 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.75-4.84 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.07-4.19 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.08-2.14 (m, 4H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.92 (s, 1H). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 450 (MH^+).

[0768]

1(EF): N-[(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (S)-2-아미노프로판-1-올을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.60 (s, 1H), 8.25-8.20 (d, 1H), 7.97-7.92 (d, 1H), 7.87-7.81 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.76-6.72 (d, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.60-4.50 (br. s, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (d, 2H), 1.14-1.08 (d, 3H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 453 (MH^+).

[0769]

1(EG): N-[(2S)-2-히드록시프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 (S)-1-아미노프로판-2-올을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.60 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 7.97-7.92 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (d, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.76-6.72 (d, 1H), 4.76-4.73 (d, 1H), 4.57-4.52 (br. s, 2H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (d, 2H), 1.07-1.03 (d, 3H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 453 (MH^+).

[0770]

1(EH): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[3-(메틸옥시)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (S)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.64 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 529 (MH^+).

[0771]

1(EI): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-모르폴린-4-일페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (4-모르폴리노페닐)메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.70 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 570 (MH^+).

[0772]

1(EJ): N-[(1S)-1,2-디메틸프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (S)-3-메틸부탄-2-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.61 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.52 (bs, 2H), 3.82 (m,

2H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H). $C_{27}H_{36}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 465 (MH^+).

[0773]

1(EK): N-[(1R)-1,2-디메틸프로필]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (R)-3-메틸부탄-2-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.60 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H). $C_{27}H_{36}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 465 (MH^+).

[0774]

1(EL): N-[(1S)-1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (S)-1-메톡시프로판-2-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.59 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94(m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (d, 0.5H), 3.37 (d, 0.5H), 3.26 (d, 0.5H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (d, 0.5H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.07 (d, 3H). $C_{26}H_{34}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 467 (MH^+).

[0775]

1(EM): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(메틸옥시)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (S)-1-(4-메톡시페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.52 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.42 (d, 3H). $C_{31}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 528 (M).

[0776]

1(EN): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1R)-1-[4-(메틸옥시)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (R)-1-(4-메톡시페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.43 (d, 3H). $C_{31}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 529 (MH^+).

[0777]

1(E0): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-((1-페닐에틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 1-페닐에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.65 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.45 (d, 3H). $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 499 (MH^+).

- [0778] 1(EP): N-[1-(4-클로로페닐)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 1-(4-클로로페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.44 (d, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 535 (MH^+).
- [0779] 1(EQ): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(1-페닐피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 1-페닐피페리딘-4-아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.61 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 4H), 1.64 (m, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 554 (MH^+).
- [0780] 1(ER): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-피롤리딘-1-일페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (4-(피롤리딘-1-일)페닐)메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.62 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.47 (m, 2H), 4.52 (bs, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 6H), 1.84 (d, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 553 (M).
- [0781] 1(ES): N-[(1S)-1-(4-({[2-(디에틸아미노)에틸]옥시)-2-플루오로페닐]에틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (S)-2-(4-(1-아미노에틸)-3-플루오로펜옥시)-N,N-디에틸에탄아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73-6.79 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.52 (dd, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.96 (t, 6H). $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 633 (MH^+).
- [0782] 1(ET): N-{1-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 1-(3,4-디메톡시페닐)에탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, s, 2H), 6.86 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.43 (d, 3H). $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 559 (MH^+).
- [0783] 1(EU): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[4-

(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메탄아민을 사용하고 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.68 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 4.53 (bs, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 583 (MH^+).

[0784]

1(EV): N-{(1S)-1-[2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]에틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (1S)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)에탄아민 히드로클로라이드를 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77-6.64 (m, 3H), 5.43-5.35 (m, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.35-2.06 (m, 9H), 1.90 (d, 2H), 1.52 (d, 3H); $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 547 (MH^+).

[0785]

1(EW): N-{[2-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]메틸}-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (2-플루오로-4-메톡시페닐)메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.60 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77-6.66 (m, 3H), 4.60 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 9H), 1.91 (d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0786]

1(EX): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 (2,4,6-트리플루오로페닐)메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.85-3.74 (m, 4H), 2.23-1.99 (m, 7H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.81 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 537 (M-H).

[0787]

1(EY): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39-3.22 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 7H), 1.96 (s, 3H), 1.90 (d, 2H); $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 583 (MH^+).

[0788]

1(EZ): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-{[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메탄아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.65-

8.58 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.07-6.93(m, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.53-4.41 (m, 4H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.31 (br s, 3H), 2.18-1.98 (m, 7H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.78 (d, 2H); $C_{34}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 583 (MH^+).

[0789]

1(FA): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(2,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 2,4,5-트리플루오로벤질아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.77 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.87-3.74 (m, 4H), 2.25-1.75 (m, 11H); $C_{29}H_{29}F_3N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 537 (M-H).

[0790]

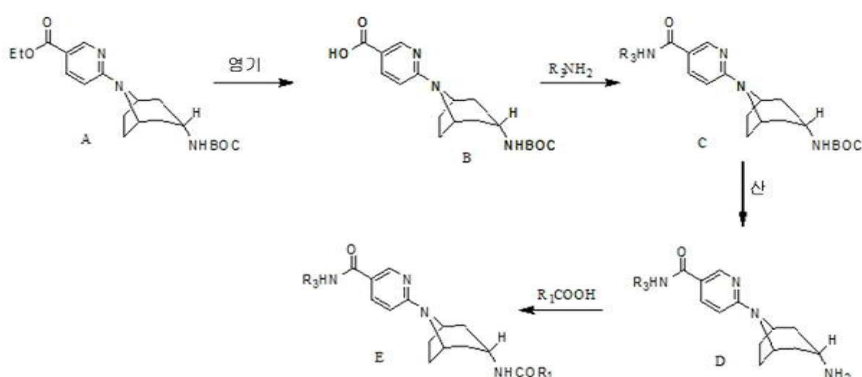
1(FB): N-(2-히드록시에틸)-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 의 에탄올아민을 사용하고, 단계 6 및 7을 생략하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.46 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91(d, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.24-2.18 (m, 9H), 2.14 (d, 2H); $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 439 (MH^+).

[0791]

1(FC): 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(4-페라진-1-일페닐)메틸]-피리딘-3-카르복사미드. 실시예 1 의 단계 5 에서 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.90 (m, 2H); $C_{33}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 569 (MH^+).

[0792]

합성 반응식 2:



[0793]

[0794]

반응식 2 는 일반적으로 실시예 2 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R_1 및 R_3 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0795]

반응식 2 에서, 화합물 (A)의 카르복실레이트를 가수분해하여 산성 조건 하에서, 예컨대 KOH의 사용 하에서 화합물 (B)를 형성한다. 그 다음, R_3NH_2 를, 적당한 반응 조건 하에서적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 화합물 (B)에 첨가하고, 농축하여 화합물 (C)에서 아마이드결합을 형성한다. 그 다음, 화합물 (C)를 산성 조건 하에서, 예컨대 HCl의 사용으로 탈보호하고 BOC를 제거하여 화합물(D)를 형성한다. 화합물 (D)에, 적당한반응 조건 하에

서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 R₁COOH를 첨가하고, 농축하여 화합물 (E)에서 아미드 결합을 형성한다.

[0796] 실시예 2: 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드.

[0797] 단계 1: 메탄올 (120 ml) 및 물 (40 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[1,1-디메틸에틸]옥시]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (실시에 1 에서 제조됨) (13.56 g, 36.12 mmol) 및 수산화칼륨 (4.05 g, 72.23 mmol)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 1 N 수성 염산으로 pH 5 로 산성화했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고 건조하여 6-[3-엔도-({[1,1-디메틸에틸]옥시]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (11.69 g, 93% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.46 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.75 (d, 2H), 1.39 (s, 9H); C₁₈H₂₅N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 348 (MH⁺).

[0798] 단계 2: DMF (10 ml) 중 6-[3-엔도-({[1,1-디메틸에틸]옥시]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (643 mg, 1.85 mmol), 벤질아민 (198 mg, 1.85 mmol), HATU (704 mg, 1.85 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (598 mg, 4.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 물 (50 ml), 5% 리튬 클로라이드 (2ml:50 ml), 및 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 수득한 고형물을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 분쇄한 다음, 건조하여 1,1-디메틸에틸 [8-(5-({(페닐메틸)-아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (612 mg, 76% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.79 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.72 (d, 2H), 1.39 (s, 9H); C₂₅H₃₂N₄O₃ 에 대한 MS (EI): 437 (MH⁺).

[0799] 단계 3: 메탄올 (75 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-({(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (13.49 g, 30.90 mmol) 및 디옥산 (75 ml) 중 4M HCl 의 용액을 2분 동안 환류했다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (500 ml)를 첨가했다. 수용액을 에틸 아세테이트 (2ml:150 ml)로 세정한 다음, 50% 수산화나트륨으로 pH 11 로 염기성화했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3ml:250 ml)로 추출하고, 유기 추출물을 염수 (50 ml)로 세정했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (9.40 g, 90% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.76 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.57 (br s, 2H), 1.42 (d, 2H).

[0800] 단계 4: DMF (2 ml) 중 3-(메틸옥시)-2-메틸벤조산 (22 mg, 0.13 mmol), 6-(3-엔도-아미노-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (44 mg, 0.13 mmol), HATU (50 mg, 0.13 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (52 mg, 0.40 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (2ml:30 ml), 5% 리튬 클로라이드 (20 ml), 및 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 수득한 고형물을 아세토니트릴에 현탁시키고, 불용성생성물을 여과로 수집한 다음, 메탄올 (3ml)로 세정하여 표제 화합물 (19 mg, 22% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.80 (t, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.80

(s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, 2H); $C_{29}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 485 (MH^+).

[0801]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [2(A)-2(AU)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[0802]

(2B): N-[8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-1H-인돌-4-카르복사미드. 단계 4 에서 인돌-4-카르복실산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 11.31(s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.54(d, 2H), 7.45(t, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.94 (br s, 1H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H). $C_{29}H_{29}N_5O_2$ 에 대한 MS(EI): 478 (M^-).

[0803]

(2C): 6-(3-엔도-((3-히드록시-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 3-히드록시-2-메틸벤조산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.50 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.86 (br s, 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 4H). $C_{28}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 MS(EI): 471 (MH^+).

[0804]

(2D): 6-(3-엔도-((3-아미노-2-메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 3-아미노-2-메틸벤조산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.80 (t, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.97 (br s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.82 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 7H), 1.97-1.84 (m, 2H). $C_{28}H_{31}N_5O_2$ 에 대한 MS(EI): 468 (M^-).

[0805]

(2E): N-[8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 테레프탈산 모노아미드를 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.80 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 6H). $C_{28}H_{29}N_5O_3$ 에 대한 MS(EI): 484 (MH^+).

[0806]

(2F): 2-메틸-N1-[8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (시약 제조 11 에 따라 합성됨)를 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.82 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H). $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대한 MS(EI): 496 (M^-).

- [0807] (2G): 2-메틸-N-[8-(5-{[(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,3-디카르복사미드. 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 단계 4 에서 3-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (시약 제조 10 에 따라 합성됨)를 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.87 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS(EI): 498 (MH^+).
- [0808] (2H): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일-메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 2 에서 3-(아미노메틸)피리딘 및 단계 4 에서 4-(히드록시메틸)벤조산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.61(s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.30-2.18 (m, 6H), 2.00-1.96 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS(EI): 472 (MH^+).
- [0809] (2I): N-[8-(5-{[(피리딘-3-일-메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 단계 2 에서 3-(아미노메틸)피리딘 및 단계 4 에서 테레프탈산 모노아미드를 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.53 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.54 (brs, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (br s, 1H), 2.19-2.2.10 (m, 6H), 1.89-1.83 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS(EI): 485 (MH^+).
- [0810] (2J): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 2 에서 2-(아미노메틸)-5-메틸피라진 및 단계 4 에서 4-(히드록시메틸)벤조산을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.55 (s, 1H), 8.40- 8.39 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.54(s, 2H), 3.92 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 6H), 1.89-1.83 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 487 (MH^+).
- [0811] (2K): N-{8-[5-({[(5-메틸피라진-2-일)메틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 2-(아미노메틸)-5-메틸피라진 및 단계 4 에서 테레프탈산 모노아미드를 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.51-8.45 (m, 4H), 8.25 (d, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 6H), 2.16-2.12 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS(EI): 500 (MH^+).
- [0812] (2L): 6-(3-엔도-({[(5-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 단계 4 에서 5-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-카르복실산 (참조: J. Med. Chem. 1997, 40, 18-23)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.82-8.77 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 4.54 (br s, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.30-4.22 (m,

4H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.22-1.94 (m, 9H), 1.87-1.80 (m, 2H). $C_{30}H_{32}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 513 (MH^+).

[0813]

(2M): 6-(3-엔도-[(4-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 4-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-카르복실산 (참조: J. Med. Chem. 1997, 40, 18-23. 디브로모에탄 대신에 브로모클로로메탄을 사용하여 제조됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.82-8.77 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 5H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.88-1.81 (m, 2H). $C_{29}H_{30}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 499 (MH^+).

[0814]

(2N): 6-(3-엔도-[(5-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 2 에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아민 및 단계 5 에서 5-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-카르복실산 (J. Med. Chem. 1997, 40, pp18-23)을 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.72-8.66 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.81-6.72 (m, 3H), 4.54 (br s, 2H), 4.37-4.21 (m, 6H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 8H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 7H). $C_{35}H_{42}N_6O_4$ 에 대한 MS (EI): 611 (MH^+).

[0815]

(2O): 6-(3-엔도-[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 5 에서 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실산 (시약 제조 15 에 따라 합성됨)를 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.82-8.78 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.65-2.20 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H). $C_{30}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 495 (MH^+).

[0816]

(2P): 8-메틸-N-[8-(5-[(페닐메틸)아미노]카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]퀴놀린-7-카르복사미드. 단계 5 에서 8-메틸퀴놀린-7-카르복실산 (참조: US2006069144)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.99 (dd, 1H), 8.85-8.80 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H). $C_{31}H_{31}N_5O_2$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).

[0817]

(2Q): 3-메틸-4-([8-(5-[(페닐메틸)아미노]카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노)카르보닐)페닐 카바메이트. 단계 4 에서 4-([아미노카르보닐]옥시)-2-메틸벤조산 (시약 제조 12 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 합성했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 9.00-8.93 (br s, 1H), 8.59-8.56 (s, 1H), 8.33-8.29 (s, 1H), 8.15-8.10 (d, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 7.05-6.90 (m, 3H), 4.67-4.59 (br s, 2H), 4.50-4.45 (d, 2H), 4.40-4.00 (br s, 2H), 3.91-3.84 (br s, 2H), 2.36-2.32 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.97-1.89 (d, 2H). $C_{29}H_{31}N_5O_4$, $C_2H_2O_2F_3$ 에 대한 MS (EI): 514 (MH^+).

- [0818] (2R): 2-메틸-3-({[8-(5-({(페닐메틸)아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노}카르보닐)페닐 카바메이트.
- [0819] 단계 4 에서 3-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조산 (시약 제조 12 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2 의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.51-8.48 (d, 1H), 8.48-8.46 (s, 1H), 8.28-8.23 (d, 1H), 7.38-7.12 (m, 8H), 4.72-4.67 (br s, 2H), 4.58-4.56 (s, 2H), 2.39-2.05 (m, 11H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$, $\text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$ 에 대한 MS (EI): 514 (MH^+).
- [0820] (2S): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조산 (시약 제조 13 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 합성했다.
- [0821] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.37-8.33 (d, 2H), 8.25-8.20 (d, 1H), 7.28-7.13 (m, 8H), 4.64-4.60 (br s, 2H), 4.52-4.50 (s, 2H), 4.49-4.47 (s, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 2.33-2.30 (s, 3H), 2.29-2.00 (m, 8H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$, $\text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$ 에 대한 MS (EI): 485 (MH^+).
- [0822] (2T): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)-2-메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(피리딘-3-일-메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 2 에서 (피페리딘-3-일-)메틸아민 및 단계 4 에서 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조산 (시약 제조 13 에 따라 합성됨)를 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.86-8.81 (d, 1H), 8.76-8.70 (d, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 8.29-8.23 (d, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.36-7.30 (d, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.76-4.69 (br s, 4H), 4.62-4.59 (s, 2H), 4.49-4.47 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 2.83-2.80 (s, 3H), 2.45-2.07 (m, 8H). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$, $\text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$ 에 대한 MS (EI): 486 (MH^+).
- [0823] (2U): 6-[3-엔도-([4-[아미노(이미노)메틸]페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 4-아미디노벤조산 히드록로라이드를 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.53 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.30 (m, 6H), 2.11 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 407 (MH^+).
- [0824] (2V): 6-[3-엔도-({[3-(메틸옥시)-2-프로필페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 3-메톡시-2-프로필벤조산 (시약 제조 18 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.47 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 513 (MH^+).
- [0825] (2W): 6-[3-엔도-({[3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일벤조산 (시약 제조 19

에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.46 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.68 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (d, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 511 (MH^+).

[0826]

(2X): N4-(8-{5-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-{[2-(메틸설포닐)에틸]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 시클로펜틸아민 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-{[2-(메틸설포닐)에틸]아미노}벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.57 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (m, 6H), 1.97 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 MS (EI): 538 (MH^+).

[0827]

(2Y): N4-(8-{5-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[4-트랜스-히드록시시클로헥실]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 시클로펜틸아민 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.57 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.20 (m, 8H), 1.99 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.38 (m, 4H); $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 575 (MH^+).

[0828]

(2Z): N-[8-(5-{[(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-1H-인돌-6-카르복사미드. 단계 4 에서 1H-인돌-6-카르복실산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 11.39 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.32 (m, 4.5H), 7.24 (m, 0.5H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.94 (d, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 480 (MH^+).

[0829]

(2AA): 1-메틸-N-[8-(5-{[(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-1H-인돌-4-카르복사미드. 단계 4 에서 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.81 (t, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.60 (bs, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.94 (d, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 494 (MH^+).

[0830]

(2AB): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복실산 (시약 제조 16 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2 의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염 형태로 분리했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.02 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.65 (broad s, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.27 (m,

2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.97 (d, 2H). $C_{30}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 497 (MH^+).

[0831]

(2AC): 6-(3-엔도-{[(8-메틸-3,4-디히드로-2H-크로멘-7-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 8-메틸-3,4-디히드로-2H-크로멘-7-카르복실산 (Sawada, Y. et al, *Pest Management Science*, **2003**, 59(1), 36-48.)을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.79 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72 (t, 2H), 4.52 (broad s, 2H), 4.44 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $C_{31}H_{34}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 511 (MH^+).

[0832]

(2AD): 4-메틸-N-[8-(5-{[(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드. 단계 3 에서 7-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산 (시약 제조 23 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.81 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.14 (broad s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.57 (broad s, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (d, 2H). $C_{29}H_{30}N_6O_2$ 에 대한 MS (EI): 495 (MH^+).

[0833]

(2AE): N-[8-(5-{[(페닐메틸)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드. 단계 3 에서 1H-벤즈이미다졸-5-카르복실산을 사용하여 실시예 2 의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염으로서 분리했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.07 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.71 (broad s, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (m, 4H). $C_{28}H_{28}N_6O_2$ 에 대한 MS (EI): 481 (MH^+).

[0834]

(2AF): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 (R)-1-이소프로필피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨) 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.65-2.55 (m, 7H), 3.03 (dd, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.29-1.04 (m, 7H), 0.54-0.49 (m, 2H), 0.27-0.22 (m, 2H); $C_{32}H_{43}F_3N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 574 (MH^+).

[0835]

(2AG): 5-[(1-에틸프로필)아미노]-N-{8-[5-({[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 1-(에틸피롤리딘-2-일)메탄아민 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-1.94 (m, 5H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.82-1.72

(m, 1H), 1.68-1.42 (m, 7H), 1.04 (t, 3H), 0.88 (t, 6H); $C_{34}H_{49}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 604 (MH^+).

[0836]

(2AH): N4-(8-{5-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-{[3-{[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}-4-(메틸옥시)페닐]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 시클로펜틸아민 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-{[3-{[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}-4-(메틸옥시)페닐]아미노}벤조산(시약 제조 40 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.56 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.36 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 2.09 (br s, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 4H); $C_{37}H_{47}N_7O_5$ 에 대한 MS (EI): 670 (MH^+).

[0837]

(2AI): 6-[3-엔도-({[2-아이오도-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 2-아이오도-3-메톡시벤조산 (시약 제조 21 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.95 (br. s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38-8.34(d, 1H), 8.16-8.09 (d, 1H), 7.42-7.22 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.88-6.84 (d, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.50-4.45 (d, 2H), 3.92-3.83 (m, 4H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H). $C_{28}H_{29}IN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 597 (MH^+).

[0838]

(2AJ): 2,6-디메틸-N1-[8-(5-({[페닐메틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2,6-디메틸벤조산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.83-8.77 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41-8.37 (d, 1H), 8.01-7.96 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.36-7.21 (m, 6H), 6.78-6.74 (d, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.48-4.44 (d, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H). $C_{30}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 512 (MH^+).

[0839]

(2AK): 2-[(4-트랜스-히드록시시클로헥실)아미노]-N4-{8-[5-({[1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 (3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨) 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.63-8.60(d, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.68-7.63 (d, 1H), 7.31-7.25 (br. s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.80 (d, 1H), 6.78-6.73 (d, 1H), 4.64-4.51 (m, 3H), 4.39-4.29 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 6H), 1.06-0.99 (m, 6H), 0.97-0.93 (m, 2H). $C_{34}H_{47}N_7O_4$ 에 대한 MS (EI): 618 (MH^+).

[0840]

(2AL): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 4-(히드록시메틸)벤조산을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.62 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.05-3.97 (m,

1H), 2.35-2.09 (m, 6H), 1.96 (d, 2H); C₂₈H₃₀N₄O₃ 에 대한 MS (EI): 471 (MH⁺).

[0841]

(2A0): 6-(3-엔도-((2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)아세틸)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-아세트산을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 8.45 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.33-3.28 (s, 2H), 2.38-2.16 (m, 6H), 1.99 (d, 2H); C₂₇H₂₈CIN₉O₂ 에 대한 MS (EI): 456 (MH⁺).

[0842]

(2AP): 6-[3-엔도-((2-메틸-3,4-비스(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 3,4-디메톡시-2-메틸벤조산 (시약 제조 17 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 8.42 (d, 1H), 8.36-8.29 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 6H), 2.45-2.20 (m, 9H), 2.14 (d, 2H); C₃₀H₃₄N₄O₄ 에 대한 MS (EI): 515 (MH⁺).

[0843]

(2AQ): 6-[3-엔도-((2-브로모-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 2-브로모-3-메톡시벤조산 (시약 제조 20 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.80 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.83 (d, 2H); C₂₈H₂₆BrN₄O₃ 에 대한 MS (EI): 547 (M-H).

[0844]

(2AR): 4-메틸-N-(8-{5-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드. 단계 4 에서 7-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산 (시약 제조 23 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 9.38 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.43-2.16 (m, 6H), 2.09 (d, 2H); C₃₄H₄₀N₆O₂ 에 대한 MS (EI): 593 (MH⁺).

[0845]

(2AS): N4-(8-{5-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-아미노카르보닐-3-(시클로프로필메틸)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.59 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.04 (t, 2H), 2.25-1.79 (m, 10H), 1.76-1.43 (m, 6H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.27-0.22 (m, 2H); C₃₀H₃₈N₆O₃ 에 대한 MS (EI): 531 (MH⁺).

[0846]

2(AT): 6-(3-엔도-((2,3-디메틸페닐)카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-

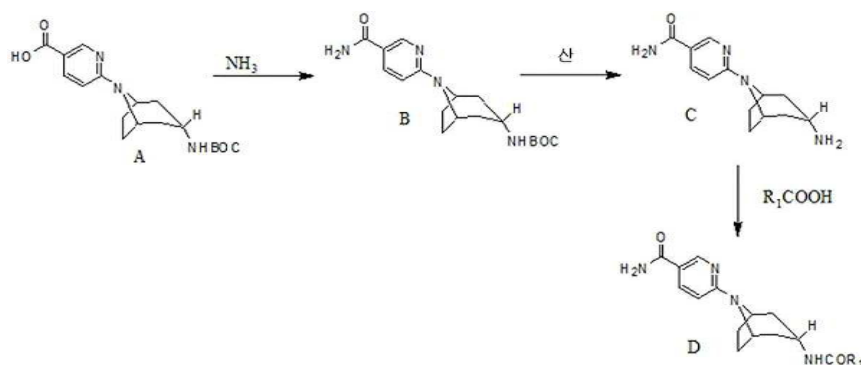
3-카르복사미드. 단계 4 에서 2,3-디메틸벤조산을 사용하여 실시예2의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.81-8.79 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.08 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 MS(EI): 469 (MH^+).

[0847]

2(AU): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-{[메틸(메틸옥시)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 N,0-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 2의 방법에따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.55 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.97 (d, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.29 (m, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 507 (MH^+).

[0848]

합성 반응식 3:



[0849]

[0850]

반응식 3 은 실시예 3 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, R_1 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0851]

반응식 3 에서, 암모니아를, 적당한반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하여 화합물 (B)를 형성한다. 그 다음, 화합물 B를 산성 조건 하에서, 예컨대 HCl의 사용 하에서 탈보호하고 BOC를 제거하고, 화합물 (C)를 형성한다. 화합물 (C)에 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 R_1COOH 를 첨가하고 농축하여 화합물 (D)에서 아마이드결합을 형성한다.

[0852]

실시예 3: 6-[3-엔도-({[2-플루오로-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

[0853]

단계 1: THF (100 ml) 중 6-(3-엔도-(tert-부톡시카르보닐아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코틴산 (실시예 2 에서 제조됨) (4.43 g, 12.8 mmol)에 트리에틸아민 (2.69 ml, 19.2 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 (1.67 ml, 13.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하고, 이때, 농축 수성 암모니아 (20 ml)의 28% 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 부피를 진공에서 감소시켰다. 수득한 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 (1.85 g, 42% 수율)의 tert-부틸 8-(5-카르바모일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.60 (s, 1H), 7.94-7.88 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72-6.67 (d, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H),

3.45-3.39 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.86-1.87 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). $C_{18}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 347 (MH^+).

[0854]

단계 2: 메탄올 (20 ml) 중 tert-부틸 8-(5-카르바모일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트 (1.85 g, 5.3 mmol)에 디옥산(2.65 ml) 중 4N 수소 클로라이드의 용액을첨가하고 반응 혼합물을 5분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 건조하여 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코틴아미드를 히드로클로라이드 염 (1.31 g, 100% 수율)으로서 얻었다. $C_{13}H_{18}N_4O$ 에 대한 MS (EI): 247 (MH^+).

[0855]

단계 3: 디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 tert-부틸 8-(5-카르바모일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트 히드로클로라이드 염 (0.050 g, 0.157 mmol), 2-플루오로-3-메톡시벤조산 (0.027 g, 0.157 mmol), HOAt (0.314 μ l, 디메틸포름아미드(0.157 mmol) 중 0.5 M 용액), HATU (0.060 g, 0.157 mmol), 및 N-메틸모르폴린 (0.069 ml, 0.628 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (2 ml)에 붓고, 수득한 침전물을 여과로 수집했다. 필터 케이크를 물 (2ml)로 세정하고, 건조하여 6-[3-엔도-({2-플루오로-3-(메틸옥시)페닐}카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (0.038 g, 61% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.90-3.82 (m, 4H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.83 (d, 2H); $C_{21}H_{23}ClN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 415 (MH^+).

[0856]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(3B)-(3Q)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[0857]

(3B): 6-[3-엔도-({2-메틸-3-(메틸옥시)페닐}카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 2-메틸-3-메톡시벤조산을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.62 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H); $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 395 (MH^+).

[0858]

(3C): 6-[3-엔도-({2-클로로-3-(메틸옥시)페닐}카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 2-클로로-3-메톡시벤조산을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.84 (d, 2H); $C_{21}H_{23}FN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 399 (MH^+).

[0859]

(3D): 6-(3-엔도-[(4-아미노-2-메틸페닐]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 4-아미노-2-메틸벤조산을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.62 (s, 1H), 8.01-7.96 (d, 1H), 7.18-7.14 (d, 1H), 6.77-6.73 (d, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.64-4.58 (br. s, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 6H), 1.91 (s, 3H),

1.90-1.88 (m, 2H). $C_{21}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 MS (EI): 380 (MH^+).

[0860] (3E): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 4-(히드록시메틸)벤조산을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.12 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 4.62-4.52 (m, 4H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.13-1.86 (m, 6H); $C_{21}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 379 (M-H).

[0861] (3F): N-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 테레프탈산 모노아미드를 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.54 (br s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.18-1.92 (m, 6H); $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 409 (M-H).

[0862] (3G): 6-[3-엔도-({[4-(히드록시메틸)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 4-(히드록시메틸)-3-메톡시벤조산 (시약 제조 24 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.91 (d, 2H); $C_{22}H_{23}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 392 (M-H).

[0863] (3J): 6-[3-엔도-({[2-(4-히드록시부트-1-인-1-일)-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 2-(4-히드록시부트-1-이닐)-3-메톡시벤조산 (시약 제조 28 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.61 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.83 (d, 2H); $C_{26}H_{28}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 449 (MH^+).

[0864] (3K): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-{[2-(메틸옥시)에틸]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-아미노카르보닐-3-(2-메톡시에틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.53 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.54 (br, 2H), 3.91 (tr, 1H), 2.55 (tr, 2H), 3.30 (tr, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 7H), 1.89 (m, 2H); $C_{24}H_{30}N_6O_4$ 에 대한 MS (EI): 467 (MH^+).

[0865] (3L): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(2-모르폴린-4-일에틸)옥시]벤젠-1,4-디카르복실레이트. 단계 3 에서 4-아미노카르보닐-3-(2-모르폴리노에톡시)벤조산(시약 제조 27 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.50(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.15(d, 1H), 4.72(s, 2H), 4.61(s,

2H), 4.09-3.99(m, 4H), 3.62-3.60(m, 4H), 2.37-2.26(m, 6H), 2.15(d, 2H). $C_{27}H_{34}N_6O_5$ 에 대한 MS (EI): 523(MH^+).

[0866]

(3M): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.62 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 10H), 1.25 (m, 4H); $C_{27}H_{34}N_6O_4$ 에 대한 MS (EI): 507 (MH^+).

[0867]

(3N): 2-(아세틸아미노)-N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 3-(아세틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조산 (시약 제조 29 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.68 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.54 (br, 2H), 3.93 (tr, 1H), 2.18 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.86 (m, 2H); $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 에 대한 MS (EI): 451 (MH^+).

[0868]

(3O): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-1H-인돌-4,7-디카르복사미드. 단계 3 에서 7-카르바모일-1H-인돌-4-카르복실산 (시약 제조 30 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.78 (bs, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.96 (m, 2H). $C_{23}H_{24}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 432 (MH^+).

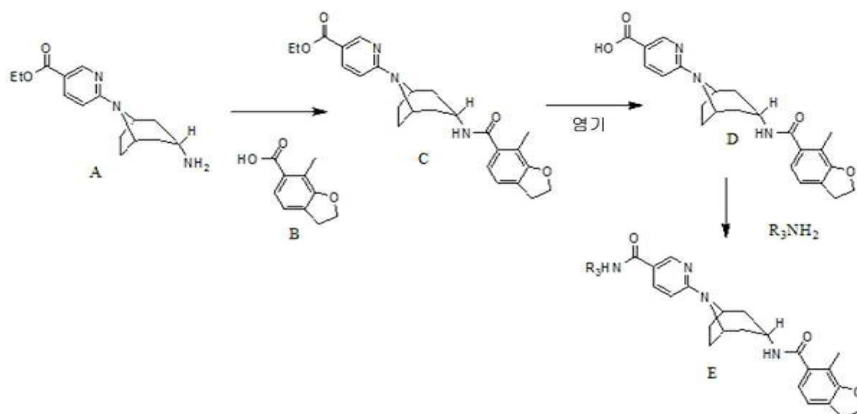
[0869]

(3P): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(2-(메틸설포닐)에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(2-(메틸설포닐)에틸)-아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (d, 2H); $C_{24}H_{30}N_6O_5S$ 에 대한 MS (EI): 515 (MH^+).

[0870]

(3Q): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-(시클로부틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로부틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예3의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.13-1.70 (m, 10H); $C_{25}H_{30}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 463 (MH^+).

[0871] 합성 반응식 4:



[0872]

[0873] 반응식 4 는 일반적으로 실시예 4 에 열거되어 있는 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R₃ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0874]

반응식 4 에서, 화합물 (B) 를, 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 (A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아마이드 결합을형성한다. 화합물 C의 카르복실레이트를 염기, 예컨대 LiOH 로 가수분해하여 화합물 (D)를 형성한다. 화합물 (D) 에 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대HOBt 및 EDCI 와 함께 R₃NH₂을 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아마이드 결합을형성한다.

[0875]

실시예 4: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드.

[0876]

단계 1: DMF (25 ml) 중 7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복실산 (시약 제조 16 에서 합성됨) (1.72 g, 9.63 mmol), HATU (3.66 g, 9.63 mmol), 및 DIEA (6.70 ml, 38.5 mmol)의 용액에 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 1 에서 합성됨) (2.68 g, 9.63 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30℃에서 22시간 동안 교반하고, 이때, 이를 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 리튬 클로라이드, 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서건조하고, 그 다음, 여과하고 진공에서 농축하여 (5.39 g, 129%)의 에틸 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.67-8.64 (s, 1H), 8.18-8.13 (s, 1H), 7.98-7.89 (d, 1H), 7.13-7.07 (d, 1H), 6.83-6.73 (m, 2H), 4.64-4.50 (m, 4H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.26-2.18 (d, 2H), 2.16-2.12 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.32-1.26 (m, 3H). C₂₅H₂₉N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 436 (MH⁺).

[0877]

단계 2: 메탄올 (100 ml) 중 에틸 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (4.19 g, 9.63 mmol)의 용액에 2M 리튬 히드록시드 (24.0 ml, 48.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하고, 이때, 부피를 진공에서 감소시키고, pH를 1 N 염산으로 5 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 (3.27 g, 83%)의 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실산을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.65-12.34 (br. s, 1H), 8.64-8.61 (s, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.93-7.89 (d, 1H), 7.13-7.07 (d, 1H), 6.82-6.79 (d, 1H), 6.76-6.72 (d, 1H), 4.62-4.50 (m, 4H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.26-2.18 (d, 2H), 2.15-2.12 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 6H). C₂₃H₂₅N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 408 (MH⁺).

[0878] 단계 3: DMF (3 ml) 중 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실산 (236 mg, 0.580 mmol), HOBt (94 mg, 0.696 mmol), N-메틸모르폴린 (127 μ l, 1.16 mmol) 및 EDCI (133 mg, 0.696 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.696 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이때, 이를 진공에서 농축한 다음, 플래시크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 메탄올 용리액)으로 정제하여 1,1-디메틸에틸 3-({[6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일-]카르보닐]아미노)아제티딘-1-카르복실레이트 (270 mg, 83%)를 백색 분말로서 얻었다. $C_{31}H_{39}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 560 (M-H).

[0879] 단계 4: 아세트ونی트릴 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 3-({[6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일-]카르보닐]아미노)아제티딘-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.480 mmol)의 용액에 수소 클로라이드 (디옥산 중 4.0M, 500 μ l)의 용액을 실온에서 첨가하고 15시간 동안 교반했다. 백색 서스펜션을 여과하고, 생성물을 디에틸 에테르로 세정하여 N-아제티딘-3-일-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (233 mg, 97%)를 얻었다. $C_{26}H_{31}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 462 (MH⁺).

[0880] 단계 5: 메탄올 (1 ml) 및 테트라히드로푸란 (1 ml) 중 N-아제티딘-3-일-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (50 mg, 0.100 mmol)의 용액에 0℃에서 아세트알데히드 (11 μ l, 0.200 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 이때, 나트륨 시아노보로히드라이드 (13 mg, 0.200 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1 N 수성 염산으로 급랭시킨 다음, 물로 희석했다. 용액을 분취 HPLC (0.1% 수성 암모늄 아세테이트-아세트ونی트릴)로 정제하여 표제 화합물 (11.7 mg)을 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.59 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55-4.51 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.85-3.79 (br m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH⁺).

[0881] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(4A)-(4AC)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 개시 시약을 상업적으로 얻었다.

[0882] (4B): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{(1S)-1-[3-(메틸옥시)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). $C_{32}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 541 (MH⁺).

[0883] (4C): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)메탄아민을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.70 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.11

(d, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.58 (m, 4H), 4.34 (d, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $C_{35}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 595 (MH^+).

[0884]

(4D): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 암모니아를 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4 의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 분리했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.44 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (d, 2H); $C_{23}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 407 (MH^+).

[0885]

(4E): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)에탄아민 (시약 제조 3 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ w/ 10% CD_3OD): 8.59 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.83 (dd, 4H), 6.57 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.57 (t, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.12 (dd, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.55 (dd, 4H), 2.35-2.20 (br m, 8H), 2.19-2.04 (br m, 4H), 1.83 (br d, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.41 (s, 2H). $C_{36}H_{44}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 609 (MH^+).

[0886]

(4F): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤질아민 (시약 제조 2 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.41 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (dd, 4H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.60 (br d, 2H), 3.21 (br m, 6H), 2.91 (s, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.40-1.85 (br m, 11H). $C_{36}H_{43}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 593 (MH^+).

[0887]

(4G): N-[(4-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}페닐)메틸]-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 2-[4-(아미노메틸)펜옥시]-N,N-디에틸에틸아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.40 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.39- 7.33 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.01- 6.99 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.56- 4.36 (m, 4H), 4.34- 4.33 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.32-3.31(m, 3H), 3.23 (t, 2H), 2.38-2.33 (m, 4H), 2.32- 2.24 (m, 8H), 1.38(s, 2H), 1.37(s, 2H), 1.35 (s, 2H); $C_{36}H_{45}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 612 (MH^+).

[0888]

(4H): N-(시클로프로필메틸)-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드. 단계 4 에서 시클로프로필메탄아민을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.70-8.60 (br. s, 1H), 8.52-8.47 (s, 1H), 8.27-8.16 (d, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.84-6.79 (d, 1H), 4.78-4.65 (br. s, 2H), 4.59-4.49 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.32-2.24 (d, 2H), 2.18-1.97 (m, 9H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.47-0.40 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H). $C_{27}H_{32}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 461 (MH^+).

- [0889] (4I): N-[2-(디에틸아미노)에틸]-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 N,N-디에틸에탄-1,2-디아민을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 분리했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.08 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 8H), 2.30-1.95 (m, 11H), 1.25-1.21 (t, 6H). $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).
- [0890] (4J): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): 8.50 (s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.80(s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.55(t, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.98-3.88(m, 1H), 3.77-3.75(m, 2H), 3.49-3.41(m, 2H), 3.34(t, 4H), 3.05(s, 1H), 2.98(s, 2H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.38- 2.19(m, 8H), 2.18 (s, 3H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).
- [0891] (4K): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.50(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66-4.60(m, 1H), 4.57(t, 3H), 4.10-4.08(m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.23(t, 3H), 3.18 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.38-2.19(m, 8H), 2.26 (s, 3H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).
- [0892] (4L): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.62-8.58 (s, 1H), 8.15-8.11 (d, 1H), 8.05-8.00 (d, 1H), 7.95-7.90 (d, 1H), 7.13-7.09 (d, 1H), 6.82-6.78 (d, 1H), 6.76-6.72 (d, 1H), 4.58-4.48 (m, 4H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.39-2.30 (br. s, 4H), 2.25-2.17 (d, 2H), 2.15-2.12 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.93-1.90 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).
- [0893]
- [0894] (4M): N-[(1S)-1-(4-{[2-(디에틸아미노)에틸]옥시}페닐)에틸]-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-2-[4-(1-아미노에틸)펜옥시]-N,N-디에틸에틸아민 (시약 제조 4 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.59 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 4H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 6H), 2.33-2.09 (m, 9H), 1.89 (d, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.31 (t, 6H); $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 626 (MH^+).
- [0895] (4N): 7-메틸-N-(8-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복사미드. 단계 4 에서 1-메틸피페라진을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실

시에 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.24 (q, 1H), 3.39 (br s, 3H), 3.24 (t, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.37-2.12 (br m, 7H), 2.05-1.95 (br m, 3H), 1.81 (br d, 2H), 1.25 (s, 3H). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[0896]

(40): N-(1-에틸피페리딘-3-일)-6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 1-에틸피페리딘-3-아민을 사용하고 단계 5 및 6 을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.64 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H) 6.87 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.36-4.22 (br m, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.75-2.15 (br m, 11H), 2.07-1.95 (br m, 2H), 1.80 (br d, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (br s, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[0897]

(4P): 6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-이소프로필피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.61 (d, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 4H), 4.41 (br m, 1H), 3.82 (br m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.13 (br m, 6H). $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[0898]

(4Q): 6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-메틸피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 4H), 3.84-3.79 (br m, 2H), 3.20 (t, 4H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 4H). $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[0899]

(4R): 6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-이소프로필피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.64 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.59 (t, 3H), 4.23 (q, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.18 (br s, 1H), 2.98 (br d, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.59 m, 1H), 2.47-2.32 (br m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.25-2.19 (br m, 2H), 2.01 (q, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.19 (t, 6H). $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[0900]

[0901]

(4S): N-[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]-6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-에틸피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.60 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.62 (m, 4H), 4.23 (q, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.76 (br m, 1H), 2.55-2.45 (br m, 3H),

2.43-2.26 (br m, 6H), 2.25-2.18 (br m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.82 br d, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.12 (t, 3H). $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[0902]

(4T): 6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.53 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.22 (q, 1H), 3.98(m, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.32 (m, 8H), 2.22 (m, 2H), 2.11-1.98 (br m, 4H), 1.82 (br m, 4H), 1.67 (br s, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.05 (d, 6H). $C_{31}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 532 (MH^+).

[0903]

(4U): N-[1-에틸피페리딘-4-일]-6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 1-에틸피페리딘-4-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.56 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.22 (q, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.93 (br d, 2H), 2.47 (q, 2H), 2.37-2.28 (br m, 5H), 2.27-1.96 (br m, 6H), 1.81 (br d, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (t, 3H). $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[0904]

(4V): N-[(3R)-1-에틸피페리딘-3-일]-6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-메틸피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 4H), 3.82 (br m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.07 (br m, 3H). $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 516 (M-H).

[0905]

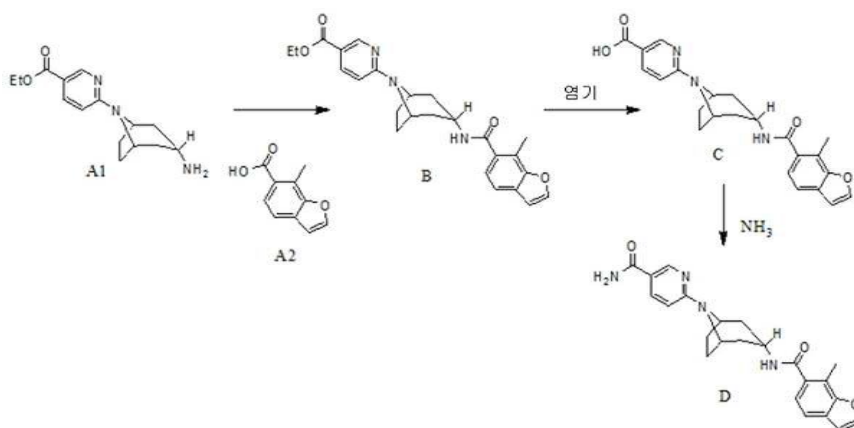
(4W): 6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[1-(1-메틸에틸)아제티딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 6 에서 아세톤을 사용하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.60 (d, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 4H), 4.40 (br m, 1H), 3.82 (br m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 0.91 (d, 6H). $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[0906]

(4X): N-(1-메틸아제티딘-3-일)-6-(3-엔도-[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 1-메틸아제티딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고, 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.60 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 4H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.82 (br m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H). $C_{27}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 476 (MH^+).

- [0907] (4Y): N-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-에틸피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).
- [0908] (4Z): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-이소프로필피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.60 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.21 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.70-2.50 (br m, 3H), 2.40-1.45 (br m, 8H), 1.01 (dd, 6H). $C_{31}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 532 (MH^+).
- [0909] (4AA): N-[(3S)-1-에틸피페리딘-3-일]-6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드. (S)-1-에틸피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).
- [0910] (4AB): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3S)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-1-이소프로필피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.59(m, 4H), 4.21 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.79-2.42 (br m, 4H), 2.39-2.30 (br m, 6H), 2.28-2.11 (br m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.92-1.44 (br m, 6H), 1.01 (dd, 6H). $C_{31}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 532 (MH^+).
- [0911] (4AC): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]-아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-1-메틸피페리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 4의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[0912] 합성 반응식 5:



[0913]

[0914] 반응식 5 는 일반적으로 실시예5 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있다.

[0915] 반응식 5 에서, 화합물 (A2)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 (A1) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (B)에서 아마이드 결합을형성한다. 화합물 B의 카르복실레이트를 염기, 예컨대 KOH 로 가수분해하여 화합물 (C)를 형성한다. 화합물 (C)에 적당한 반응 조건 하에서 NH₃를 첨가하여 화합물 (D)를 형성한다.

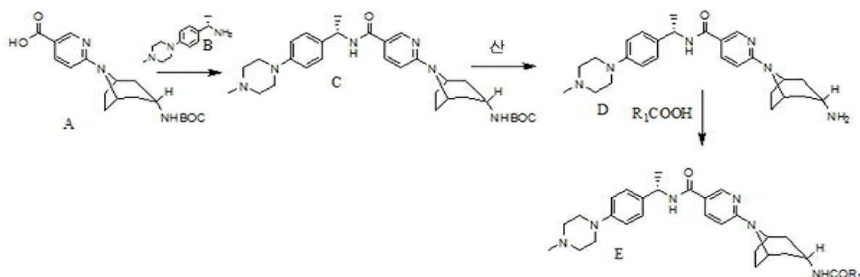
[0916] 실시예 5: 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드.

[0917] 단계 1: DMF (5 ml) 중 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (191 mg, 0.69 mmol, 실시예 1의 단계 2 에서 합성됨), 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실산 (시약 제조 15 에서 합성됨) (122 mg, 0.69 mmol), HATU (262 mg, 0.69 mmol), 및 디이소프로필-에틸아민 (267 mg, 2.07 mmol)의 용액을 실온에서 23시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (50 ml), 5% 수성 리튬 클로라이드 (2x20 ml), 및 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 건조하여 에틸 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조-푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-피리딘-3-카르복실레이트 (329 mg)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.66 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.29 (t, 3H); C₂₅H₂₇N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 434 (MH⁺).

[0918] 단계 2: 메탄올 (9 ml) 및 물 (3 ml) 중 에틸 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]-아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 (324 mg, 0.75 mmol) 및 수산화칼륨 (84 mg, 1.50 mmol)의 서스펜션을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 메탄올의 일부를 증발시키고, 물을 수득한 혼합물에 첨가하고, pH 를, 1 N 수성 염산으로 5 로 조정했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로-[3.2.1]-옥트-8-일)피리딘-3-카르복실산 (204 mg, 67% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.47 (br s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (d, 2H); C₂₃H₂₃N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 406 (MH⁺).

- [0919] 단계 3: 암모니아로 DMF (3 ml) 중 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)-카르보닐]-아미노}-8-아자비시클로 [3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실산 (70 mg, 0.17 mmol) 및 HATU (66 mg, 0.17 mmol)의 용액에 15분 동안 거품을 일으키고, 반응 혼합물을 80분 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 암모니아 도입을 추가 15분 동안 반복 하고, 실온에서 22시간 동안 교반을 계속했다. 혼합물을 물에 붓고, 침전된 생성물을 여과로 수집한 다음, 분취 역상 HPLC (0.1% 수성 트리플루오로아세트산-아세토니트릴 용리액)으로 추가 정제했다. 순수한 분취를 농축하고, 잔류물을 1 N 수성 염산으로부터 동결건조하여 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)-카르보닐]-아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드-히드로-클로라이드 (28 mg, 37% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.15 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.19 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 405 (MH^+).
- [0920] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(5B)-(5D)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 개시 시약을 상업적으로 얻었다.
- [0921] (5B): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 (1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]에탄아민 (시약 제조 3 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예5의 방법에 따라 제조했다 단계 3 에서. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.56 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.14 (1H), 5.25 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.25 (q, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.41-2.29 (br m, 5H), 2.27-2.18 (br m, 2H), 2.09-1.98 (br m, 2H), 1.56 (d, 3H). $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$: 606 (MH^+).
- [0922] (5C): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤질아민 (시약 제조 2 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.25 (d, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.17 (br m, 5H), 7.00 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.11 (br s, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.47 (d, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.16-1.81 (br m, 6H). $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 592 (MH^+).
- [0923] (5D): 6-(3-엔도-{[(7-메틸-1-벤조푸란-6-일)카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아민을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.95 (br s, 1H), 9.32 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 3H), 4.56 (br s, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.53 (2, 3H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.24-2.01 (m, 6H). $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 593 (MH^+).

[0924] 합성 반응식 6:



[0925]

[0926] 반응식 6 은 일반적으로 실시예6 에 열거되어 있는 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R₁ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0927] 화합물 (A)에 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 화합물 (B)를 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드결합을 형성한다. 화합물(C)를, 탈보호하고 산성 조건 하에서, 예컨대 HCl의 사용으로 화합물(D)를 형성한다. 화합물(D) 에 적당한 반응 조건 하에서적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 R₁COOH를 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아미드결합을 형성한다.

[0928] 실시예 6: 6-(3-엔도-[(3-히드록시-2-메틸페닐)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸)피리딘-3-카르복사미드.

[0929] 단계 1: 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 6-[3-엔도-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐]-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (실시예 2 에서 제조됨) (164 mg, 0.47 mmol), (1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에탄아민 디히드로클로라이드 (시약 제조 3 에 따라 합성됨) (140 mg, 0.47 mmol), HATU (180 mg, 0.47 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (516 μ l, 4.7 mmol)의 용액을40℃에서 15시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시, 용액을에틸 아세테이트로 희석한 다음, 5% 수성 리튬 클로라이드, 0.5N 수성 수산화나트륨, 및 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여, 디클로로메탄에서 5-10% 메탄올로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한 옐로우색 잔류물을 얻었다. 순수한 분획을 풀(pool)하고 농축하여 192 mg, 0.35 mmol (74%)의 1,1-디메틸에틸 (8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)카바메이트를 황색 폼(foam)으로서 얻었다. C₃₁H₄₄N₆O₃ 에 대한 MS (EI): 549 (MH⁺).

[0930] 단계 2: 메탄올 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 (8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)카바메이트 (192 mg, 0.35 mmol)의 용액에 디옥산(2 ml) 중 4N 수소 클로라이드의 용액을첨가하고 반응 혼합물을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, pH 10 에 도달할 때까지 1 N 수성 수산화나트륨으로 염기성화했다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가 추출했다. 조합된유기 층을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 클로로포름에서 5-10%의 (메탄올 중 10% 농축 수성 암모니아 용액)으로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한무색 잔류물을 얻었다. 순수한 분획을풀(pool)하고 농축하여 6-(3-엔도-[아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸)피리딘-3-카르복사미드를 백색 폼(foam)으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.01(d, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.26-3.18 (m, 5H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H). C₂₆H₃₆N₆O₁ 에 대한 MS (EI): 449 (MH⁺).

[0931] 단계 3: 디메틸포름아미드 (1 ml) 중 6-(3-엔도-[아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸)피리딘-3-카르복사미드, 3-히드록시-2-메틸벤조산 (8.5 mg, 0.06 mmol), HATU

(22 mg, 0.06 mmol), 및 *N*-메틸모르폴린 (18 μ l, 0.17 mmol)의 용액을 40℃에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 분취 역상 HPLC (암모늄 아세테이트 완충된수성 아세토니트릴 용리액)으로 정제하여 17 mg, 0.03 mmol (50%)의 6-(3-엔도-[(3-히드록시-2-메틸페닐)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드 아세테이트 염을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.75-6.70 (m, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.71-3.10 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 12H), 1.42 (d, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 583 (MH^+).

[0932]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(6B-6U)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[0933]

(6B): *N*-(8-{5-[(1*S*)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}- 카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드. 단계 3 에서 벤조티아졸-5-카르복실산을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.51 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.08 (t, 4H), 2.43 (t, 4H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.43 (d, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 MS (EI): 610 (MH^+).

[0934]

(6C): 6-(3-엔도-[(8-메틸-3,4-디히드로-2*H*-크로멘-7-일)카르보닐]아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 8-메틸-3,4-디히드로-2*H*-크로멘-7-카르복실산 (Sawada, Y. et al, *Pest Management Science*, **2003**, 59(1), 36-48.)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 10H), 2.00-1.81 (m, 9H), 1.41 (d, 3H). $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 623 (MH^+).

[0935]

(6D): 6-[3-엔도-({2-메틸-3-(메틸티오)페닐}카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 2-메틸-3-(메틸티오)벤조산 (시약 제조 33 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.56 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.22-2.96 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 5H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.56 (d, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 MS (EI): 613 (MH^+).

[0936]

(6E): 2-메틸-3-(메틸옥시)-*N*-(8-{5-[(1*S*)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조산(시약 제조 34 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 트리플루오로아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.71 (d, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.69 (d,

1H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.38-2.15 (m, 8H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.34-1.26 (m, 2H). C₃₆H₄₅N₇O₄ 에 대한 MS (EI): 640 (MH⁺).

[0937]

(6F):
6-{3-엔도-[(3-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]페닐)-카르보닐]아미노}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]벤조산 (시약 제조 37 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.63 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.84-6.89 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.34 (s, 5H), 3.08 (t, 4H), 2.49-2.51 (m, 6H), 2.21 (s, 5H), 1.82-2.02 (m, 6H), 1.62 (s, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.12-1.31 (m, 3H). C₃₉H₅₁N₇O₃ 에 대한 MS (EI): 666 (MH⁺).

[0938]

(6G): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(페닐아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(페닐아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 제조했다. C₁₄H₁₂N₂O₃: 257 (MH⁺); ¹HNMR (400MHz, d₄-메탄올): 8.49, (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 6H), 6.97 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.47 (br, 2H), 3.85 (tr, 1H), 3.14 (br, 4H), 2.73 (br, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.42 (d, 3H); C₄₀H₄₆N₈O₃ 에 대한 MS (EI): 689 (MH⁺).

[0939]

(6H): 1,4-디메틸-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐]피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드. 단계 3 에서 1,4-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실산 (시약 제조 35 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ¹HNMR (400MHz, d₄-메탄올): 8.60 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.61 (br, 2H), 4.04 (tr, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (br, 4H), 2.78 (br, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.10 (m, 5H), 1.95 (br, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.92 (br, 1H), 1.52 (d, 3H); C₃₆H₄₄N₈O₂ 에 대한 MS (EI): 621 (MH⁺).

[0940]

(6I): 4-메틸-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐]피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-카르복사미드. 단계 3 에서 4-메틸-1H-벤조트리아졸-5-카르복실산 (시약 제조 22 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.63 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.56 (broad s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.24 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 1.42 (d, 3H). C₃₄H₄₁N₉O₂ 에 대한 MS (EI): 608 (MH⁺).

[0941]

(6J): 2-(메틸옥시)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐]피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(메틸옥시)벤조산 (시약 제조 26 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에따라 제조했다. ¹H NMR (CD₃OD): 8.60 (s,

1H), 8.46 (d, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 6H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.53 (d, 3H). C₃₅H₄₃N₇O₄ 에 대한 MS (EI): 626 (MH⁺).

[0942]

(6K): 2-(시클로부틸옥시)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로부틸옥시)벤조산(시약 제조 25 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (CD₃OD): 8.46 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 3H). C₃₈H₄₇N₇O₄ 에 대한 MS (EI): 666(MH⁺).

[0943]

[0944]

(6L): 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸아미노)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 2-메틸-3-(메틸아미노)벤조산(시약 제조 31 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.63 (s, 1H), 8.44-8.40 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.94 (d, 1H), 7.24-7.18 (d, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.91-6.85 (d, 2H), 6.76-6.71 (d, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.19-5.16 (br. s, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.58-4.50 (br. s, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 5H), 1.44-1.39 (d, 3H). C₃₅H₄₅N₇O₂ 에 대한 MS (EI): 596 (MH⁺).

[0945]

(6M): 6-[3-엔도-([3-(디메틸아미노)-2-메틸페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 3-(디메틸아미노)-2-메틸벤조산(시약 제조 32 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.63 (s, 1H), 8.44-8.40 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.94 (d, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.13-7.09 (d, 1H), 6.95-6.91 (d, 1H), 6.91-6.85 (d, 2H), 6.76-6.71 (d, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.58-4.50 (br. s, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 5H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 5H), 1.44-1.39 (d, 3H). C₃₆H₄₇N₇O₂ 에 대한 MS (EI): 610 (MH⁺).

[0946]

(6N): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-(피리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복실레이트. 단계 3 에서 4-아미노카르보닐-3-(피리딘-4-일아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₄-메탄올): 8.42 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18-8.10 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 5H), 2.31-1.98 (m, 8H), 1.45 (d, 3H); C₃₉H₄₅N₉O₃ 에 대한 MS (EI): 688 (MH⁺).

[0947]

(6O): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-아

미노카르보닐-3-(1-메틸설포닐)피페리딘-4-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 6의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.50 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.25-1.99 (m, 8H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.43 (d, 3H); $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 MS (EI): 772 (MH^+).

[0948]

(6P): 2-(시클로부틸아미노)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}아미노)카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-아미노카르보닐-3-(시클로부틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 트리플루오로아세트이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.45 (d, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 5H), 2.54-2.11 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.54 (d, 3H); $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 665 (MH^+).

[0949]

(6Q): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}아미노)카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-[(3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-아미노카르보닐-3-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.58 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.52 (d, 3H); $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI): 777 (MH^+).

[0950]

(6R): 3-(에틸아미노)-2,5-디메틸-N1-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}아미노)카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(에틸아미노)-2,5-디메틸-벤조산 (시약 제조 36 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.59 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.60 (br, 2H), 3.99 (t, 1H), 3.28-3.19 (m, 4H), 3.11 (q, 2H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.17 (t, 3H); $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 667 (MH^+).

[0951]

(6S): 2-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}아미노)카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.89 (dd, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 8H), 1.98 (m, 4H), 1.53 (d, 3H), 1.50-1.26 (m, 4H); $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 709 (MH^+).

[0952]

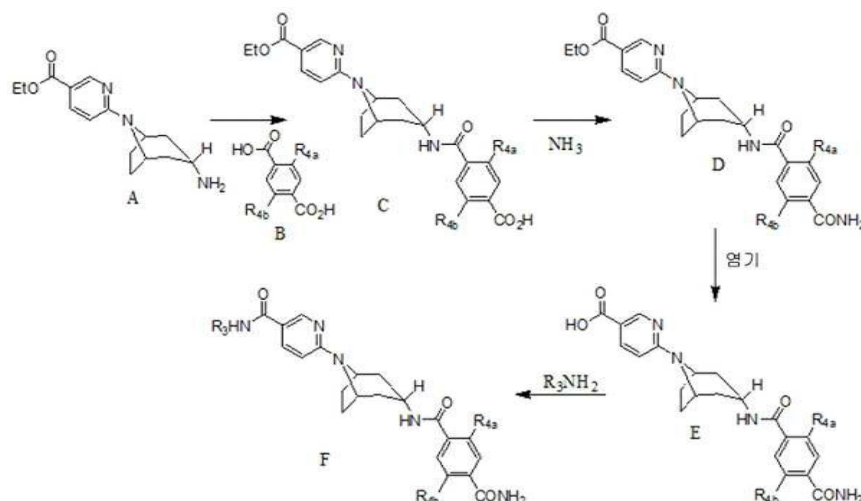
(6T): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)-2-{[2-(메틸설포닐)에틸]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-{[2-(메틸설포닐)에틸]-아미노}벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.83 (br s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, 3H); $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ 에 대한MS (EI): 717 (MH^+).

[0953]

(6U): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예6의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400MHz, d_4 -메탄올): 8.59, (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 4H), 3.08 (d, 2H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.14 (m, 6H), 1.98-1.92 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.20-1.11(m, 1H), 0.60-.055 (m, 2H), 0.31-0.26 (m, 2H); $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 665 (MH^+).

[0954]

합성 반응식 7:



[0955]

[0956]

반응식 7 는 일반적으로 실시예7 에 열거되어 있는 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R_3 , R_{4a} , 및 R_{4b} 는 본 명세서에서 정의한바와 같다. 이 반응식은, R_{4a} 및 R_{4b} 가 동일할 때 적용가능하다.

[0957]

반응식 7 에서, 화합물 (A)에 적당한 반응 조건 하에서적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 화합물 (B) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드결합을 형성한다. 화합물(C)에 적당한 반응 조건 하에서 NH_3 를 첨가하여 화합물 (D)를 형성한다. 그 다음, 화합물 (D)의 카르복실레이트를 염기, 예컨대 LiOH 로 가수분해하여 화합물 (E)를 형성한다. 화합물 (E)에 R_3NH_2 및 적합한 커플링제, 예컨대HOBT 및 EDCI를 적당한 반응 조건 하에서 첨가

하여 화합물 (F)를 형성한다.

[0958] 실시예 7: 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드

[0959] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 중 2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복실산 (1.14 g, 5.86 mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (2.23 g, 5.86 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.7 μ l, 27 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 다음, 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (실시예1 에서 제조됨) (1.66 g, 5.32 mmol)을 첨가하고, 수득한 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시, 용액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 2개의 부분으로 나누고, 2개의 부분 모두를 10 mL N,N-디메틸포름아미드에 포획시키고, 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (1.11 g, 2.93 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.3 ml, 13 mmol)을 각각 첨가했다. 용액을 50℃로 따뜻하게 하고, 암모니아 (가스)로 20분 동안 용액에 거품을 일으켰다. 용액을 조합한 다음, 용매를 진공에서 제거했다. 조 물질을, 디클로로메탄 중 10% 메탄올 및 물 사이에서 분할했다. 층을 분리하고, 수성 층을 추출했다 (2x 100 mL 디클로로메탄). 조합된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 고형물을 메탄올/헥산/에틸 아세테이트로 분쇄하고, 고형물을 여과로 수집하여 에틸 6-[3-엔도-({[4-(아미노카르보닐)-2,5-디메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (1.79 g, 75% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.64 (broad s, 2H), 4.27 (q, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.30 (t, 3H). C₂₅H₃₈N₄O₄ 에 대한 MS (EI): 451 (MH⁺).

[0960] 단계 2: 메탄올 (6.0 ml) 및 테트라히드로푸란 (6.0 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[4-(아미노카르보닐)-2,5-디메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (1.00 g, 2.21 mmol)의 용액에 3.0 mL의 2.0 M 리튬 히드록시드 (수성)을 첨가하고 수득한 용액을 1시간 동안 50℃로 따뜻하게 했다. 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류 수용액을, 수성 염산으로 pH 2 가 되게 했다. 이렇게 형성된 고형물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 1.18 g (70% 수율)의 목적 6-[3-엔도-({[4-(아미노카르보닐)-2,5-디메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산을 얻었고, 이를 단계 3 에서 추가 정제 없이 사용했다.

[0961]

[0962] 단계 3: N,N-디메틸포름아미드 (2.0 ml) 중 6-[3-엔도-({[4-(아미노카르보닐)-2,5-디메틸페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (0.050 g, 0.12 mmol), (3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에서 합성됨) (0.14 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.019 g, 0.14 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (0.027 g, 0.14 mmol), 및 4-메틸모르폴린 (0.05 ml, 0.5 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 그 다음, 용액을 물로 희석하고, purified by HPLC (역상, 0.1% 암모늄 아세테이트를 갖는 아세토니트릴/물). 진공에서 농축하고, 물로부터 동결건조하여 0.034 g (54% 수율)의 목적 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드를 아세테이트 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.61 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.02 (t, 6H). C₃₀H₄₀N₆O₃ 에 대한 MS (EI): 533 (MH⁺).

[0963] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(7B)-(7S)]을 제조했다. 달리 지

적하지 않으면, 개시 시약을 상업적으로 얻었다.

[0964]

(7B): 2,5-디메틸-N-[8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (실시예 2 에서 합성됨)을 사용하고 단계 2 및 3을 생략하여 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.92 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30-1.90 (m, 8H). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 512 (MH^+).

[0965]

(7C): 2,5-디클로로-N-[8-(5-((페닐메틸)아미노)카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 2,5-디클로로테레프탈산 및 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (실시예 2 에서 합성됨)을 사용하고 단계 2 및 3을 생략하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.83-8.78 (m, 1H), 8.67-8.64 (d, 1H), 8.57-8.54 (d, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.80-7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 4.59-4.53 (br. s, 2H), 4.48-4.44 (d, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.86-1.78 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 553 (MH^+).

[0966]

[0967]

(7D): 2,5-디메틸-N-(8-{5-(((1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸)아미노)카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드 (실시예 6 에서 합성됨)을 사용하고 단계 2 및 3을 생략하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.66-8.61 (s, 1H), 8.47-8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.94 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.95-6.88 (d, 2H), 6.79-6.71 (d, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.59-4.53 (br. s, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.27-3.15 (br. s, 4H), 2.93-2.81 (br. s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.16 (d, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.87-1.80 (d, 2H), 1.46-1.39 (d, 3H). $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 624 (MH^+).

[0968]

(7E): N-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 (실시예 3 에서 합성됨)을 사용하고 단계 2 및 3을 생략하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90-7.83 (br. s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.26 (br. s, 1H), 7.25-7.17 (d, 1H), 7.13-7.04 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.66-4.55 (br. s, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.93-1.86 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 422 (MH^+).

[0969]

(7F): 2,5-디메틸-N-{8-[5-(((3S)-1-메틸피페리딘-3-일)아미노)카르보닐]피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3S)-1-메틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.68 (m, 1H),

2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.27 (m, 2H). $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[0970]

(7G): N-{8-[5-({[(3R)-1-에틸피페리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3R)-1-에틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.60 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 3.88 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0971]

(7H): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 3.89 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (m, 2H). $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[0972]

(7I): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일-]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.60 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (broad s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 1H). $C_{28}H_{36}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 505 (MH^+).

[0973]

(7J): 2,5-디메틸-N-[8-(5-({[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.69 (broad s, 1H), 7.39 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H). $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[0974]

(7K): N-[8-(5-({[(1-에틸피페리딘-4-일)아미노]카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 1-에틸피페리딘-4-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (broad s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.00 (t,

3H). $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0975]

(7L): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-일]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (broad s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.54 (broad s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.96 (d, 6H). $C_{31}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 547 (MH^+).

[0976]

(7M): N-{8-[5-({[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3S)-1-에틸피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ w/10% CD_3OD): 8.68 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.51 d, 1H), 3.12-2.94 (m, 3H), 2.85 (q, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 4H), 1.91 (br d, 2H), 1.33 (t, 3H). $C_{29}H_{38}N_6O_4$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[0977]

(7N): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 7H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 1H), 0.96 (d, 6H). $C_{31}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 547 (MH^+).

[0978]

(7O): N-{8-[5-({[(3S)-1-에틸피페리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3S)-1-에틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.32 (d, 1H), 2.30 (s, 4H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 5H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 0.99 (t, 3H). $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0979]

(7P): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3S)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 아세테이트 염으로서 실시예 7의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40

(s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.81 (d, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.07-2.13 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 3H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 1H), 0.96 (d, 6H). $C_{31}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 547 (MH^+).

[0980]

(7Q): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (S)-1-이소프로필피롤리딘-3-아민 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ w/ 10% CD_3OD): 8.64 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.69-6.60 (br m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.92 (d, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.58-2.03 (br m, 10H), 1.92 (d, 2H), 1.09 (dd, 6H). $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).

[0981]

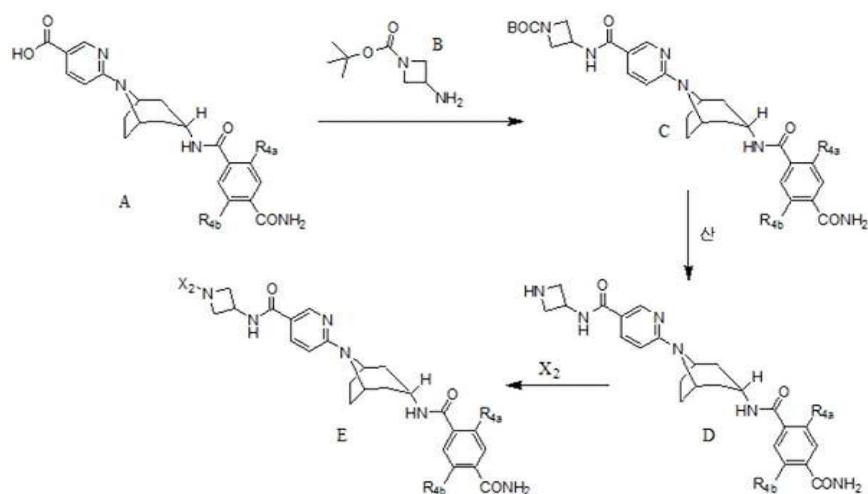
(7R): 2,5-디메틸-N-{8-[5-({[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3S)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.63 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.15 (q, 1H), 2.85 (br d, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.49-2.27 (br m, 12H), 2.25-2.05 (br m, 3H), 1.93-1.75 (br m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.11 (t, 1H). $C_{28}H_{36}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 505 (MH^+).

[0982]

(7S): N-{8-[5-({[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]-아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 (3R)-1-에틸피롤리딘-3-아민 히드로클로라이드 (시약 제조 9 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.60 (br d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.95-3.05 (br m, 9H), 2.45-1.90 (br m, 14H), 1.25 (dt, 3H). $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[0983]

합성 반응식 9:



[0984]

[0985]

반응식 9 는 일반적으로 실시예 9 에 열거된 모든 화합물(들)의 목록을 기재하고 있고, 여기서, X_2 , R_{4a} , 및 R_{4b}

는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0986] 반응식 9 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 및 알맞은 용매 하에서 화합물 (A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을 형성한다. 그 다음, 화합물 (C) 는 산, 예컨대 HCl 으로 탈보호하고, BOC를 제거하여 화합물 (D)를 형성한다. 그 다음, 화합물 (D)를, 알킬화 조건 하에서 X_2 로 처리하여 (E)로 전화하고, X_2 는 적합한 환원제, 예컨대 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 (D) 와 반응하도록 하는 알데히드 또는 케톤 시약이고, X_2 는 메틸 기이거나 메틸렌렌커에 의해 아제티디닐에 부착된 알킬 기이다.

[0987] 실시예 10: N-((1S)-2-아미노-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

[0988] 단계 1: 디메틸포름아미드 (5 ml) 중 (S)-메틸 2-아미노-2-(4-메톡시페닐)아세테이트 트리플루오로아세테이트 염 (시약 제조 38 에 따라 합성됨) (0.30 g, 1.00 mmol), 6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (실시예1의 단계 4 에서 제조됨) (0.43 g, 1.00 mmol), HOBt (0.16 g, 1.20 mmol), EDCI (0.23 g, 1.20 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.88 ml, 8.00 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 염수 (50 ml) 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 농축했다. 잔류물에 대해 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 4:1 내지 3:2)를 수행하여 메틸 (2S)-[6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노-4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트, (0.51 g, 89% 수율)을 얻었다. $C_{32}H_{36}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 573 (MH^+).

[0989] 단계 2: 메탄올 (10 ml), 테트라히드로푸란 (5 ml) 및 물 (5 ml) 중 메틸 (2S)-[6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노-4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트 (0.48 g, 0.84 mmol) 및 4M 수산화칼륨 (0.42 ml, 1.68 mmol) 수용액의 용액을 50°C 에서 30분 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 증발시키고, pH를 농축 수성 염산으로 2로 조정했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 (2S)-[6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노-4-(메틸옥시)페닐]에타노산 (0.42 g, 89%)를 얻었다. $C_{31}H_{34}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 557 (M-H).

[0990] 단계 3: 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 (2S)-[6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노-4-(메틸옥시)페닐]에타노산 (0.10 g, 0.18 mmol), 메탄올 (0.18 ml, 0.36 mmol) 중 암모니아의 2M 용액, HOBt (0.027 g, 0.20 mmol), EDCI (0.042 g, 0.22 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.10 ml, 0.90 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 농축하고, 잔류물을 분취 역상 HPLC (수성 아세토니트릴 이동상중 0.1% 암모늄 아세테이트)로 정제하여 N-((1S)-2-아미노-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸)-6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (17 mg, 11% 수율)을 얻었다. $C_{31}H_{35}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 558 (MH^+).

[0991] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(9B)-(9E)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

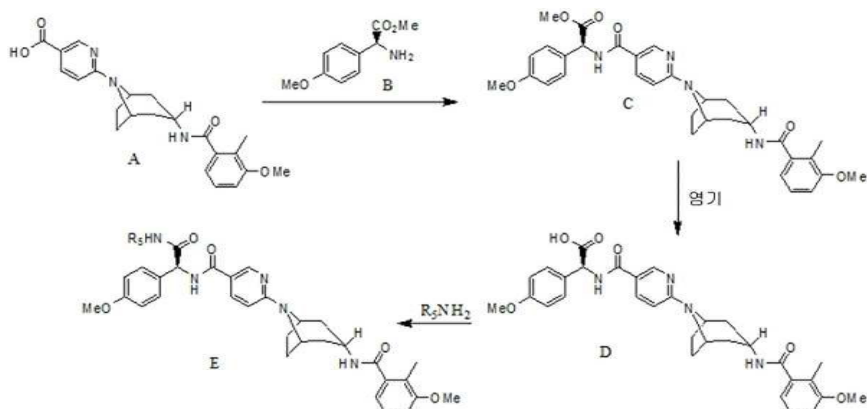
[0992] (9B): 메틸 (2S)-[6-[3-엔도-((2-메틸-3-(메틸옥시)페닐)카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노-4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트. 실시예 10의 단계 1에서 제조했다. $C_{32}H_{36}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 573 (MH^+).

[0993] (9C): (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]-에타노산. 실시예 10의 단계 2 에서 제조했다. $C_{31}H_{34}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 557 (M-H).

[0994] (9D): N-((1S)-2-(메틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 메틸아민을 사용하여 실시예 10의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $C_{32}H_{37}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 572 (MH⁺).

[0995] (9E): N-((1S)-2-(에틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 에틸아민을 사용하여 실시예 10의 방법에 따라 제조했다. $C_{33}H_{39}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 586 (MH⁺).

[0996] 합성 반응식 10:



[0997]

[0998] 반응식 10 은 일반적으로 실시예10 에 열거된 모든 화합물의 합성을 기재하고 있고, R₅ 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0999] 반응식 10 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 EDCI 및 HOBt 와 함께 화합물 (A)에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을형성한다. 그 다음, 화합물(C) 중의 에스테르를 염기, 예컨대 KOH 로 가수분해하고, 화합물(D)를 형성한다. 화합물 (D) 에 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 EDCI 및 HOBt 와 함께 R₅NH₂를 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아미드 결합을 형성한다.

[1000] 실시예 10: N-((1S)-2-아미노-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

[1001] 단계 1: 디메틸포름아미드 (5 ml) 중 (S)-메틸 2-아미노-2-(4-메톡시페닐)아세테이트 트리플루오로아세테이트 염 (시약 제조 38 에 따라 합성됨) (0.30 g, 1.00 mmol), 6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (실시예 1의 단계 4 에서 제조됨) (0.43 g, 1.00 mmol), HOBt (0.16 g, 1.20 mmol), EDCI (0.23 g, 1.20 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.88 ml, 8.00 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 염수 (50 ml) 사이에서 분할했

다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 농축했다. 잔류물에 대하여 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 4:1 내지 3:2)를 수행하여 메틸 (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트, (0.51 g, 89% 수율)을 얻었다. $C_{32}H_{36}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 573 (MH^+).

[1002]

단계 2: 메탄올 (10 ml), 테트라히드로푸란 (5 ml) 및 물 (5 ml) 중 메틸 (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트 (0.48 g, 0.84 mmol) 및 4M 수산화칼륨 (0.42 ml, 1.68 mmol)의 수용액의 용액을 50°C 에서 30분 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 증발시키고, pH를 농축 수성 염산으로 2로 조정했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노산 (0.42 g, 89%)를 얻었다. $C_{31}H_{34}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 557 (M-H).

[1003]

단계 3: 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노산 (0.10 g, 0.18 mmol), 메탄올 (0.18 ml, 0.36 mmol) 중 암모니아의 2M 용액, HOBt (0.027 g, 0.20 mmol), EDCI (0.042 g, 0.22 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.10 ml, 0.90 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 농축하고, 잔류물을 분취 역상 HPLC (수성 아세토니트릴 이동상 중 0.1% 암모늄 아세테이트)로 정제하여 N-{(1S)-2-아미노-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (17 mg, 11% 수율)을 얻었다. $C_{31}H_{35}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 558 (MH^+).

[1004]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여 하기 화합물 [(10B)-(10E)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1005]

(10B): 메틸 (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노에이트. 실시예 10의 단계 1로 제조했다. $C_{32}H_{36}N_4O_6$: 573 (MH^+).

[1006]

(10C): (2S)-[({6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일-}카르보닐)아미노][4-(메틸옥시)페닐]에타노산. 실시예 10의 단계 2로 제조했다. $C_{31}H_{34}N_4O_6$ 에 대한 MS (EI): 557 (M-H).

[1007]

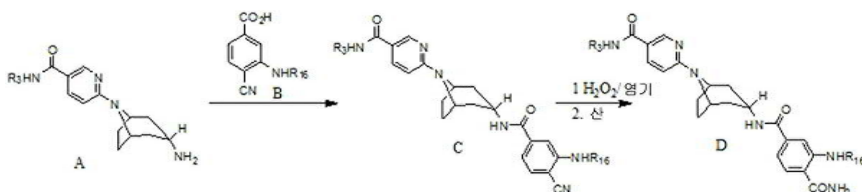
(10D): N-{(1S)-2-(메틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3에서 메틸아민을 사용하여 실시예 10의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, 2H). $C_{32}H_{37}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 572 (MH^+).

[1008]

(10E): N-{(1S)-2-(에틸아미노)-1-[4-(메틸옥시)페닐]-2-옥소에틸}-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카

르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 3 에서 에틸아민을 사용하여 실시예 10의 방법에 따라 제조했다. $C_{33}H_{39}N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 586 (MH^+).

[1009] 합성 반응식 11:



[1010]

[1011] 반응식 11 은 실시예 11 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R_3 및 R_{16} 는 본 명세서에서 정의한바와 같다.

[1012] 반응식 11 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 HOBt 와 함께 화합물 (A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을형성한다. 그 다음, 화합물(C)를, 적합한 산화제, 예컨대 과산화수소의 존재에서 염기, 예컨대 탄산칼륨으로 처리하여 방향족 니트릴의 가수분해로 화합물 (D)로 전환하여 방향족카르복사미드 (D)를 얻었다.

[1013] 실시예 11: N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-아미노시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드

[1014] 단계 1: 디클로로메탄 (1.5 ml) 및 메탄올(1.5) 중 메틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (200 mg, 0.83 mmol)의 용액에 1.0 N 수성 수산화나트륨 (1.7 ml, 1.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 격렬히교반했다. 그 다음, 휘발성용매를 진공에서 제거했다. 수성 잔류물을 1 N 수성 염산으로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 3-브로모-4-시아노벤조산 (190 mg, 0.83 mmol, 정량적 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H).

[1015] 단계 2: 아세톤 (30 ml) 중 3-브로모-4-시아노벤조산 (1.51 g, 6.69 mmol) 의 용액에 탄산세슘 (4.4 g, 13.4 mmol) 및 벤질 브로마이드 (790 μ l, 6.69 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15시간 동안 환류, 교반하고, 이 시점에서, 추가 벤질 브로마이드(200 μ l, 1.68 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 추가 2시간 동안 환류, 교반하한 다음, 실온으로 냉각했다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리했다. 그 다음, 수성 상을 리튬 클로라이드로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (957 mg, 3.03 mmol, 45% 수율)을 서서히 고형화되는 황색 오렌지색 오일로서 얻었다 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 5.35 (s, 2H).

[1016] 단계 3: 자석 교반바를 갖고 있는 가압 용기에 페닐메틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (100 mg, 0.32 mmol), 1,1-디메틸에틸 (트랜스-4-아미노시클로헥실)카바메이트 (69 mg, 0.32 mmol), 탄산세슘 (125 mg, 0.38 mmol), XANTPHOS (19 mg, 0.032 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (15 mg, 0.016 mmol) 및 디옥산 (1.5 ml)를 충전했다. 그 다음, 용기를밀봉하고, 95 $^{\circ}C$ 로 가열했다. 서스펜션을, 그 온도에서 약 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각했다. 서스펜션을 물에 붓고, 수득한수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 그 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 불순한 페닐메틸 4-시아노-3-[(트랜스-4-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐)-아미노]시클로헥실]아미노]벤조에이트 (71.8 mg, 0.16 mmol)을 황색 분말로서 얻었다.

이 물질을, 추가 정제없이 차후의 단계에서 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.45-7.28 (m, 8H), 5.37 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (m, 4H).

[1017]

단계 4: Pd/C (10 중량%, Degussa 타입, 50 mg)을 에틸 아세테이트 (3 mL) 및 메탄올(400 μL) 중 페닐메틸 4-시아노-3-{[트랜스-4-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)시클로헥실]아미노}벤조에이트 (71.8 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 70분 동안 1기압의 수소에 두었다. 그 다음, 촉매를 셀라이트를 통한 여과로 제거했다. 수득한여과물을 농축하여 4-시아노-3-{[트랜스-4-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)시클로헥실]아미노}벤조산 (55.8 mg, 0.16 mmol)을 얻었고, 이를 추가 정제없이 차후 단계에서 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.47 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.47-3.21 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (m, 2H); $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 304 (MH^+ -tert-부틸).

[1018]

단계 5: 4-시아노-3-{[트랜스-4-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)시클로헥실]아미노}벤조산 (55.8 mg, 0.16 mmol)의 용액에 HATU (59 mg, 0.16 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반했다. 그 다음, HATU (60 mg, 0.16 mmol)를 더 첨가하고, 혼합물을 추가 40분 동안 실온에서 교반했다. 이 시점에서, 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복사미드 (실시예 3 에서 합성됨) (45 mg, 0.16 mmol), 그 다음 디이소프로필에틸아민 (167 μL , 0.96 mmol)을 첨가했다. 용액을 45분 동안 실온에서 교반한 다음, 물을 첨가했다. 그 다음, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 10% 수성 리튬 클로라이드 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물에 대하여 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 메탄올)을 수행하여 1,1-디메틸에틸 [트랜스-4-({5-[(8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노)카르보닐]-2-시아노페닐}아미노)시클로헥실]카바메이트 (50.8 mg, 0.061 mmol)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.62 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.47 (br d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 6H), 1.86 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37-1.22 (m, 4H); $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 588 (MH^+).

[1019]

단계 6: DMSO (1 mL) 중 1,1-디메틸에틸 [트랜스-4-({5-[(8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노)카르보닐]-2-시아노페닐}아미노)시클로헥실]카바메이트 (40.7 mg, 0.069 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (19 mg, 0.138 mmol), 그 다음 수성 과산화수소 (30%, 2 방울)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 추가 과산화수소 (4 방울)을 첨가하고, 혼합물을 추가 35분 동안 45°C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 아세트니트릴:물 (2.5:1)로 총부피 2 mL 가 되도록 희석하고, 혼합물을 분취 역상 HPLC 로 정제하여 1,1-디메틸에틸 [트랜스-4-({2-(아미노카르보닐)-5-[(8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노)카르보닐]페닐}아미노)시클로헥실]카바메이트 (17.6 mg, 0.029 mmol, 42% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.64 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 8H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (m, 4H).

[1020]

단계 7: 1,1-디메틸에틸 [트랜스-4-({2-(아미노카르보닐)-5-[(8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]아미노)카르보닐]페닐}아미노)시클로헥실]카바메이트 (17.6 mg, 0.029 mmol)을 함유하는 플라스크에 2.0 M 수성 염산 (2 mL, 4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 수득한용액을 동결건조하여 N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-아미노시클로헥실]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드를 히드로클로라이드 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.45 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 6H),

2.17 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 2H); $C_{27}H_{35}N_7O_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).

[1021]

[1022]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(11B)-(11C)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1023]

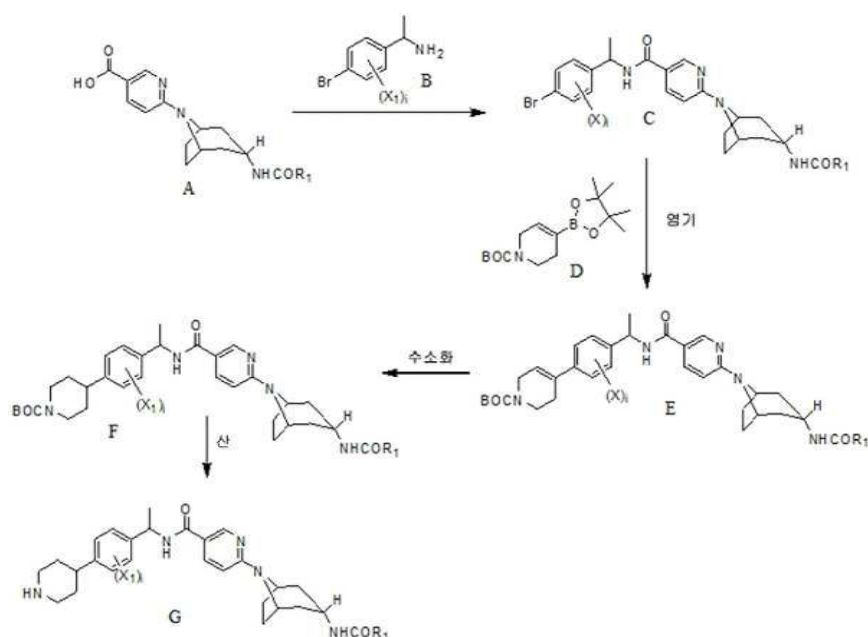
(11B): N4-{8-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-([3-{[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}-4-(메틸옥시)페닐]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 3-{[2-(디메틸아미노)에틸]옥시}-4-(메틸옥시)아닐린 (Gaster et al. *J. Med Chem.* **1998**, *41*, 1218-1235)을 사용하고 단계 7을 생략하여 실시예 11의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.42 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.33-2.15 (m, 8H); $C_{32}H_{39}N_7O_5$ 에 대한 MS (EI): 602 (MH^+).

[1024]

(11C): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아미노}카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-모르폴린-4-일)에틸]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-{(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}피리딘-3-카르복사미드 (실시예6 에서 합성됨) 및 3-브로모-4-시아노벤조산 (상기 단계 1 에서 합성됨)을 사용하여 단계 5를 직접 진행하고 2-모르폴린-4-일에탄아민 및 단계 6을 사용하여 단계 3을 수행하여 실시예 11의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.52 (d, 3H) $C_{40}H_{53}N_9O_4$ 에 대한 MS (EI): 724.6 (MH^+).

[1025]

합성 반응식 12:



[1026]

[1027]

반응식 12 는 일반적으로 실시예12 에 열거되어 있는 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 X_1 , R_1

및 (i) 는 본 명세서에서 정의한바와 같다.

[1028] 반응식 12 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 EDCI 및 HOBt 와 함께 화합물 (A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을형성한다. 그 다음, 아틸 브로마이드 (C)를, 적당한 팔라듐촉매의 존재에서 알맞은 반응 조건 하에서 보로네이트 에스테르 (D)로 처리했다. 화합물(E)를 환원제, 예컨대 10% Pd/C 로 환원시켜서 화합물 (F)를 얻었다. 그 다음, 화합물 (F)를 산, 예컨대 HCl의 존재에서 탈보호하고, BOC를 제거하여 화합물 (G)를 얻었다.

[1029] 실시예 12: N-[1-(2,6-디플루오로-4-피페리딘-4-일페닐)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

[1030] 단계 1: 에탄올 (10 ml) 중 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)에메타논 (450 mg, 0.91 mmol), 티타늄 이소프로폭시드 (1.14 ml, 4.61 mmol) 의 혼합물에 에탄올 (4.8 ml, 9.6 mmol) 중 2M 암모니아의 용액을 첨가하고, 수득한혼합물을 실온에서 교반했다. 18시간 후, 나트륨 보로히드라이드 (115 mg, 3.48 mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 2M 수성 암모늄 히드록시드 용액 (100 ml)에 부은 다음, 여과했다. 여과물을 에틸 아세테이트 (3mlx50 ml)로 추출하고, 조합된추출물을 물 (100 ml), 그 다음, 염수 (100 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)에탄아민 (236 mg, 62% 수율)을 얻었다. C₈H₈BrF₂N 에 대한MS (EI): 237 (MH⁺).

[1031] 단계 2: N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 중 6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (실시예1 에서 합성됨)(276 mg, 0.70 mmol), EDCI (95 mg, 0.70 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (95 mg, 0.70 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.37 ml, 2.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반했다. 이 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)에탄아민 (165 mg, 0.70 mmol) in의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)로 희석하고, 5% 수성 리튬 클로라이드 용액 (2mlx10 ml), 포화 중탄산나트륨 용액 (10 ml)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시크로마토그래피 (65-95% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 N-[1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (348 mg, 81% 수율)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 8.58 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.20-7.17 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (dd, 2H), 6.70 (br, 1H), 6.36-6.35(br, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 4.50 (br, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.85-1.81 (d, 2H), 1.58-1.57 (d, 3H); C₃₀H₃₁BrF₂N₄O₃ 에 대한 MS (EI): 614 (MH⁺).

[1032] 단계 3: N-[1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)에틸]-6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (348 mg, 0.57 mmol), 3,6-디히드로-2H-피리딘-1-tert-부톡시카르보닐-4-보론산 피나콜 에스테르 (228 mg, 0.74 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)착체와 디클로로메탄 (28 mg, 5 mol %), 탄산칼륨 (234 mg, 1.7 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.5 ml)과의 혼합물을, 먼저 10분 동안 질소로 탈가스하고, 80℃에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (45 ml)로 희석하고, 5% 수성 리튬 클로라이드 용액 (2mlx20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시크로마토그래피 (헥산 중 65-95% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 4-(3,5-디플루오로-4-{1-[(6-[3-엔도-([2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-카르보닐)아미노)에틸}페닐)-3,6-디히드로 피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (290 mg, 71% 수율)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 8.59 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.94-6.88 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.06 (br, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 4.61 (br, 2H), 4.27 (q, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (tr, 2H), 2.42 (br, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.85 (br, 1H), 1.81 (br, 1H),

1.62 (d, 3H), 1.49 (s 9H); $C_{40}H_{47}F_2N_5O_5$ 에 대한 MS (EI): 716 (MH^+).

[1033]

단계 4: 1,1-디메틸에틸 4-(3,5-디플루오로-4-{1-[(6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-카르보닐)아미노)에틸}페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (133 mg, 0.19 mmol), 10% Pd/C (Degussa 타입, 100 mg), 아세트산 (100 μ l, 1.0 mmol), 및 메탄올 (20 ml)의 혼합물을 30 psi 에서 6시간 동안 파르(Parr) 수소화 장치에서 흔들었다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, 디옥산 중 메탄올 및 4M 수소 클로라이드의 1:1 혼합물 (6 ml)에서 재용해시키고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올 중 2M 암모니아로 염기성화하고, 농축하고, 분취 역상 HPLC (암모늄 아세테이트 완충된 수성 아세토니트릴 용리액)으로 정제했다. 분획을 함유하는 생성물을 조합하고, 동결건조하여 고형물(58 mg, 0.094 mmol)을 얻고, 이를 디옥산 (49 μ l, 0.20 mmol) 중 메탄올(4 ml) containing 및 4M 수소 클로라이드에 용해시킨 다음, 증발, 건조시켜서 N-[1-(2,6-디플루오로-4-피페리딘-4-일페닐)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드. (65 mg, 51% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400MHz, d_4 -메탄올): 8.40 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.23 (dd, H), 7.01 (d, 1H), 6.94-6.90 (m, 3H), 5.48 (q, 1H), 4.80 (br, 2H), (4.10 (tr, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (br, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (d, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.65 (d, 2H); $C_{35}H_{41}F_2N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 618 (MH^+).

[1034]

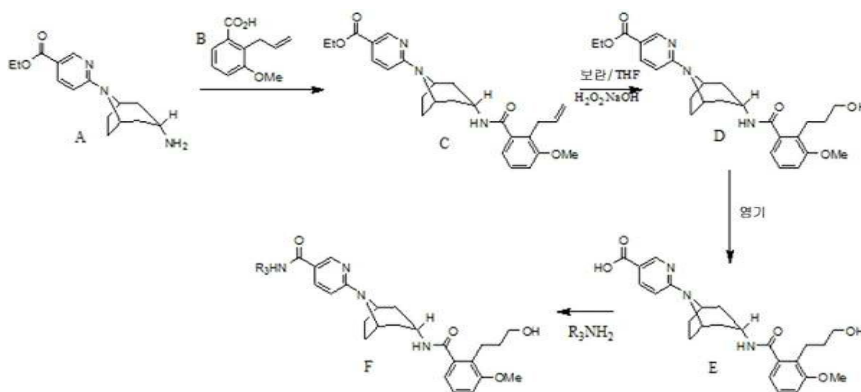
유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 화합물 (12B)를 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1035]

(12B): N-[1-(2-플루오로-4-피페리딘-4-일페닐)에틸]-6-[3-엔도-({[2-메틸-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 1 에서 4-브로모-2-플루오로아세트페논으로 개시하여 실시예 12 의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H -NMR (400MHz, d_4 -메탄올): 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.41 (q, 1H), 4.79 (br, 2H), 4.11 (tr, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, 2H) 3.14 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.57 (d, 3H); $C_{35}H_{42}FN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 600 (MH^+).

[1036]

합성 반응식 13:



[1037]

[1038]

반응식 13 은 실시예 13 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R_3 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

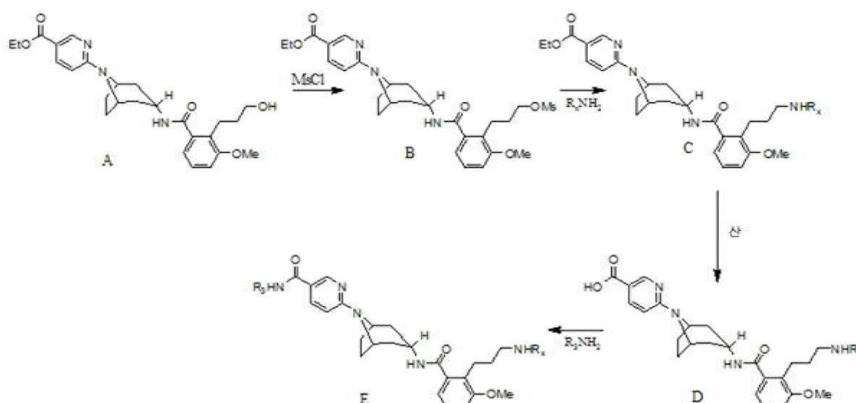
- [1039] 반응식 13 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 (A)에 첨가하고, 농축하여 화합물 (C) 에서 아마이드 결합을형성한다. 그 다음, 화합물(C)를 수소화붕소첨가로 중간체 (D)로 전환했다. 따라서, (C)를 먼조THF 에서 보란으로 처리하고, 그 다음, 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨의 존재에서 과산화수소와 반응시킨다. 그 다음, 화합물 (D)의 카르복실레이트를 염기, 예컨대 KOH 로 가수분해하고, 화합물 (E)를 얻는다. 그 다음, R₃NH₂를 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 화합물 (E)에 첨가하고 농축하여 화합물 (F)에서 아마이드결합을 형성한다.
- [1040] 실시예 13: 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)-페닐}-카르보닐)-아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)-피리딘-3-카르복사미드.
- [1041] 단계 1: DMF (10 ml) 중 에틸 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (실시예1 에서 합성됨) (2.60 g, 6.69 mmol), 3-(메틸옥시)-2- 프로프-2-엔-1-일벤조산 (시약 제조 19 에서 합성됨) (1.28 g, 6.69 mmol), HATU (2.54 g, 6.69 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (3.46 g, 26.76 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 ml)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (100 ml), 5% 리튬 클로라이드 (2mlx100 ml), 및 염수 (100 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 농축하여 조 에틸 6-[3-엔도-({3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (3.52 g)을 갈색 오일로서 얻었다. C₂₆H₃₁N₃O₄ 에 대한 MS (EI): 450 (MH⁺).
- [1042] 단계 2: THF (5 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (213 mg, 0.40 mmol)의 용액에 THF (0.40 ml, 0.40 mmol) 중 보란 THF 착체의 1.0 M 용액을 0℃℃에서 첨가했다. 빙욕을제거한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. THF (0.40 ml, 0.40 mmol) 중 보란 THF 착체의 추가 1.0 M 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속했다. THF (0.40 ml, 0.40 mmol) 중 보란 THF 착체의 추가 1.0 M 용액을첨가하고, 혼합물을 추가 24시간 동안 교반했다. 그 다음, 물 (1.0 ml), 그 다음 10% 수산화나트륨 (1.0 ml), 및 30% 과산화수소 (2.2 ml)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 더 교반한 다음, 0℃℃로 냉각하고, 나트륨 디옥살레이트 (3.40 g, 21.5 mmol)의 용액을 세심하게 첨가했다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 1 N 염산으로 pH 3 으로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (3mlx40 ml)로 추출했다. 유기 층을 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 에틸 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)-페닐}-카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (258 mg)을 얻었다. C₂₆H₃₃N₃O₅ 에 대한 MS (EI): 468 (MH⁺).
- [1043] 단계 3: 메탄올 (6 ml) 및 물 (2 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)-페닐}-카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (240 mg, 0.51 mmol) 및 수산화칼륨 (58 mg, 1.02 mmol)의 서스펜션을 60℃℃에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 물을 수득한 혼합물에 첨가하고, pH 를, 1 N 수성 염산으로 5 로 조정했다. 에틸 아세테이트 (3mlx30 ml)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 조 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)-페닐}-카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (120 mg, 53% 수율)을 얻었다. C₂₄H₂₉N₃O₅ 에 대한 MS (EI): 440 (MH⁺).
- [1044] 단계 4: 디메틸포름아미드 (1 ml) 중 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)-페닐}-카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (35 mg, 0.08 mmol), N-메틸모르폴린 (26 μl, 0.24 mmol), 벤질아민 (10 μl, 0.08 mmol) 및 HATU (30 mg, 0.08 mmol)의 용액을 40℃℃에서 15시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 부분을 5% 수성 리튬 클로라이드, 20% 수성 시트르산, 염수로세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 분취 역상 HPLC (0.1% 트리플루오로아세트산 완충된 수성 아세토니트릴 용리액)으로 정제하여 6-[3-엔도-({2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸-옥

시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)-피리딘-3-카르복사미드를 트리플루오로아세트레이트 염 (17 mg, 38% 수율)으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.98 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.28-1.90 (m, 8H), 1.68-1.60 (m, 2H). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 529 (MH^+).

[1045] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 화합물 (13B)를 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1046] (13B): 6-[3-엔도-([2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐] 카르보닐)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드. 단계 4 에서 암모니아를 사용하여 실시예 13의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8.62 (d, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.35-2.07 (m, 6H), 1.92 (d, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 439 (MH^+).

[1047] 합성 반응식 14:



[1048]

[1049] 반응식 14 는 일반적으로 실시예14 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R_3 는 본 명세서에서 정의된바와 같고, R_X 는 알킬이다.

[1050] 반응식 14 에서, MsCl를 적당한반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하여 화합물 (B)를 얻는다. 화합물 (B)에 적당한 반응 조건 하에서 R_XNH_2 를 첨가하여 화합물 (C)를 얻었다. 그 다음, 화합물 (C)의 카르복실레이트를 염기로서 가수분해하여 화합물(D)를 얻는데. 화합물 (D) 에 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 R_3NH_2 를 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아마이드결합을 형성한다.

[1051] 실시예 14: 6-[3-엔도-([2-(3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필)-3-(메틸옥시)-페닐]-카르보닐)-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드.

[1052] 단계 1: 디클로로메탄 (5 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-([2-(3-히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]-카르보닐)-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예13 에서 합성됨) (90 mg, 0.19 mmol, 실시예13의 단계 2), 트리에틸아민 (51 mg, 0.50 mmol), 및 메실 클로라이드 (29 mg, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 이소프로필아민 (5 ml)의 용액을첨가했다. 수득한 혼합물을 50℃에서 17시간 동안 교반한 다음, 농

축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 포화 중탄산나트륨 (50 ml) 사이에서 분할했다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 조 에틸 6-[3-엔도-({[2-{3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (87 mg, 89% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. $C_{29}H_{40}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 509 (MH^+).

[1053]

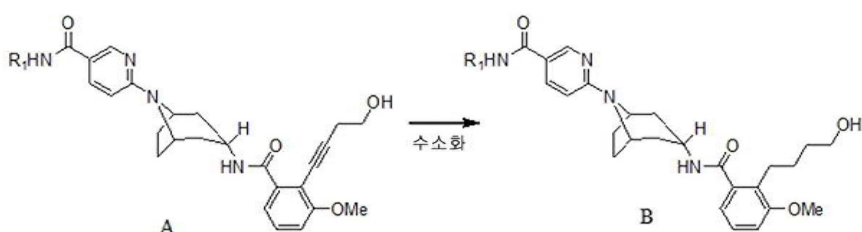
단계 2: 메탄올 (3 ml) 및 물 (1 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[2-{3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (83 mg, 0.16 mmol) 및 수산화칼륨 (18 mg, 0.32 mmol)의 서스펜션을 60°C에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 메탄올의 일부를 증발시키고, 물을 수득한 혼합물에 첨가하고, pH를 1 N 수성 염산으로 7 로 조정했다. 수득한 혼합물을 농축하고, 분취HPLC (0.1% 트리플루오로아세트산-수성 아세토니트릴)로 정제하여 6-[3-엔도-({[2-{3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 트리플루오로아세테이트 염 (39 mg, 41% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. $C_{27}H_{36}N_4O_4$ 에 대한 MS (EI): 481 (MH^+).

[1054]

단계 3: DMF (2 ml) 중 6-[3-엔도-({[2-{3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 트리플루오로아세테이트 염 (39 mg, 0.08 mmol), 벤질아민 (10 mg, 0.09 mmol), HATU (31 mg, 0.08 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (26 mg, 0.20 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 분취 역상HPLC (0.1% 트리플루오로아세트산-수성 아세토니트릴)로 정제하여 6-[3-엔도-({[2-{3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세테이트 염 (25 mg, 45% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.57 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.39-2.20 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.26 (d, 6H); $C_{34}H_{43}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 570 (MH^+).

[1055]

합성 반응식 15:



[1056]

[1057]

반응식 15 는 일반적으로 실시예 15에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, R_1 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[1058]

반응식 15 에서, 화합물 (A)를, 예를 들어 수소 밸런 하에서 또는 적합한 촉매, 예컨대 Pd/C의 존재에서 수소 분위기에서 가압 용기에서 수소화하여 화합물 (B)를 얻는다.

[1059]

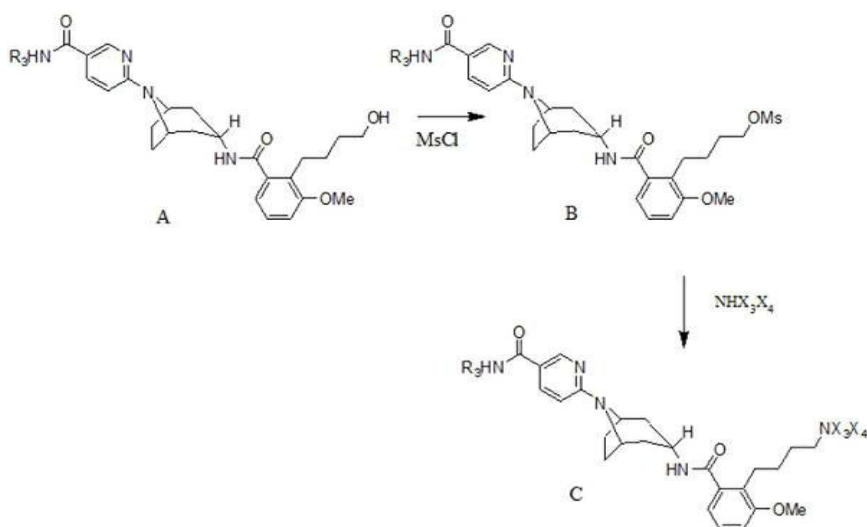
실시예 15: 6-[3-엔도-({[2-(4-히드록시부틸)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

[1060]

단계 1: 메탄올 (20 ml) 중 6-[3-엔도-({[2-(4-히드록시부틸)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (실시예 3 에서 합성됨) (0.069 g, 0.152 mmol)을 수

소 밸룬 하에서 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (2×10ml)로 행구었다. 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용액을 농축했다. 고형 잔류물을 분취 역상 HPLC (0.1% 암모늄 아세테이트 완충된 수성 아세토니트릴 이동상)으로 정제하고, 조합된 순수한 분획을 동결건조하여 6-[3-엔도-({2-(4-히드록시부틸)-3-(메틸옥시)페닐}카르보닐)-아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}피리딘-3-카르복사미드를 백색 분말 (0.047 g; 68% 수율)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.56 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 4.65 (br s, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.37-2.10 (m, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.66-1.50 (m, 4H); $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 453 (MH^+).

합성 반응식 16:



반응식 16 은 일반적으로 실시예16 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R_3 은 본 명세서에서 정의된바와 같고, X_3 및 X_4 각각은독립적으로 H 또는 알킬이다.

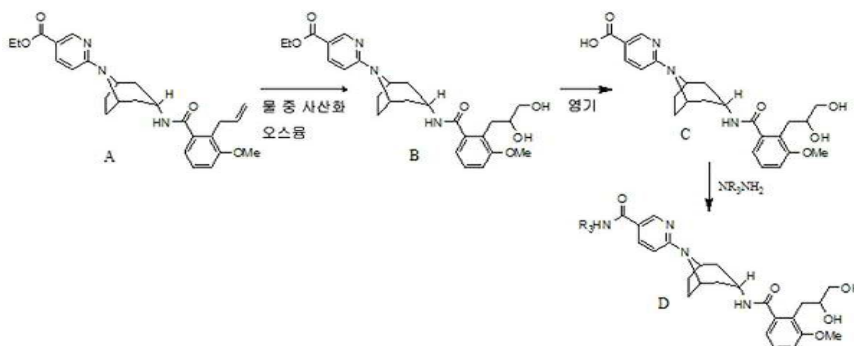
반응식 16 에서, MsCl를 적당한반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하여 화합물 (B)를 얻는다. 화합물 (B)에 적당한 반응 조건 하에서 NHX_3X_4 를 첨가하여 화합물 (C)를 얻는다.

실시예 16: 6-{3-엔도-[(2-[4-(디메틸아미노)부틸]-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}피리딘-3-카르복사미드.

단계 1: 디클로로메탄 (3 ml) 중 6-[3-엔도-({2-(4-히드록시부틸)-3-(메틸옥시)페닐}카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}피리딘-3-카르복사미드 (실시예 15 에서 합성됨) (0.038 g, 0.0823 mmol) 의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.034 ml, 0.250 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (0.008 ml; 0.110 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 더 많은 트리에틸아민 (0.034 ml, 0.250 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.008 ml; 0.110 mmol)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 회전 증발시키고, 잔류물에 디메틸아민 (4ml, 테트라히드로푸란 중 2 M 용액, 2 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 밀봉관에서 60 C 에서2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 농축했다. 잔류물을 분취 역상 HPLC (수성 아세토니트릴 이동상 중 0.1% 암모늄아세테이트)으로 정제하고, 조합된순수한 분획을 동결건조하여 6-{3-엔도-[(2-[4-(디메틸아미노)부틸]-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일}피리딘-3-카르복사미드 (0.006 g; 15% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.62 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.37-2.08 (m, 6H), 1.91 (d, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H); $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한

MS (EI): 480 (MH⁺).

[1067] 합성 반응식 17:



[1068]

[1069] 반응식 17 은 일반적으로 실시예17 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R₃ 은 본 명세서에 정의된바와 같다.

[1070] 반응식 17 에서, 화합물 (A)를 산화제, 예컨대 오스뮴 테트록시드로, 적당한반응 조건 하에서 수소화하여 화합물(B)를 형성한다. 그 다음, 화합물(B)의 카르복실레이트를 염기, 예컨대 KOH 로 수소화하여 화합물 (C)를 형성한다. 이렇게 형성된 카르복실산은 적합한커플링제, 예컨대 HATU의 존재에서 R₃ 가 수소인 경우아민 R₃NH₂, 또는 암모니아에 의한 처리로 카르복사미드 (D)로 전환된다.

[1071] 실시예 17: 6-[3-엔도-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드.

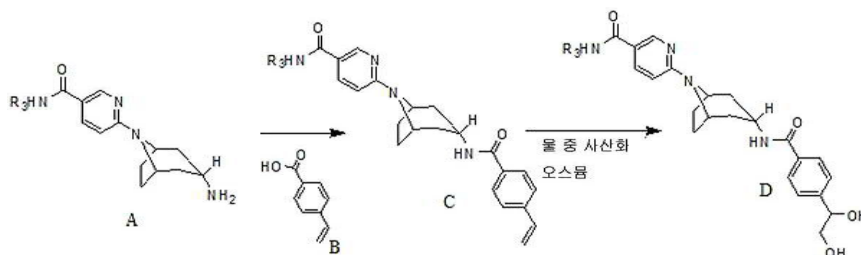
[1072] 단계 1: 아세톤 (0.8 ml) 및 물 (0.2 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 13 에서 합성됨) (0.210 g, 0.470 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드(0.137 g; 1.17 mmol)의 교반된 용액에 극소량의 오스뮴 테트록시드 (0.020 ml, 물 중 4 wt % 용액)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 나트륨 비설과이트 (0.5 ml)의 10% 수용액을 첨가하여 급생시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2mlx2ml)로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서건조하고, 진공 하에서 농축하여 에틸 6-[3-엔도-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (0.191 g; 85% 수율)을 얻었다. C₂₆H₃₃N₃O₆ 에 대한 MS (EI): 484 (MH⁺).

[1073] 단계 2: 메탄올 (4.5 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (0.191 g, 0.395 mmol)의 교반된 용액에물 (1.5ml) 중 수산화칼륨 (0.044 g; 0.79 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 용매를 부분적으로 증발시키고, 용액을 1.5 M 수성 염산의 첨가로pH 4 로 산성화했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2mlx5ml)로 추출하고, 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 6-[3-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (0.117 g; 65% 수율)을 얻었다. C₂₄H₂₉N₃O₆ 에 대한 MS (EI): 454 (M-H).

[1074] 단계 3: 디메틸포름아미드 중 6-[3-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (0.117 g, 0.257 mmol) 및 HATU의 교반된용액을 NH₃(g) 로 0.5 시간 동안 포화시키고, 반응 혼합물을 밀봉관에서 실온에서 밤새 교반했다. 조 혼합물을 분취 역상 HPLC (0.1% 암모니아아세테이트 완충된 수성 아세토니트릴 용리액)으로 정제하고, 조합된순수한 분획을 동결건조하여 6-[3-엔도

-({[2-(2,3-디히드록시프로필)-3-(메틸옥시)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복사미드 (0.047 g, 40% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8.89-8.85 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.36-1.92 (m, 8H); $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 454 (MH^+).

합성 반응식 18:



반응식 18 은 일반적으로 실시예 18 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 18, 상기 식에서, R_3 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

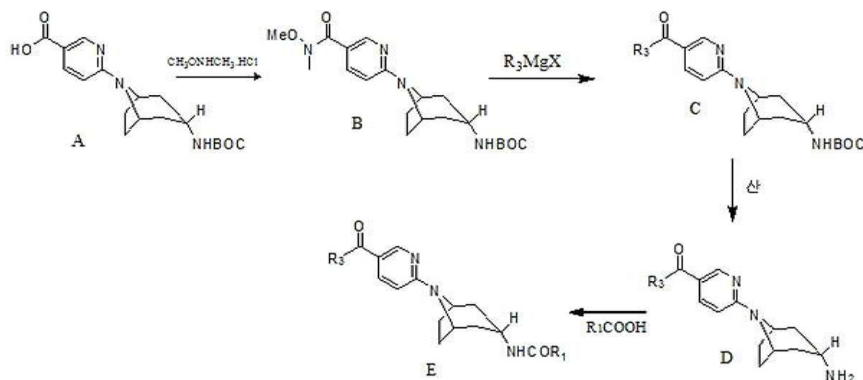
반응식 18 에서, 화합물 (B)를 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 (A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을 형성한다. 그 다음, 화합물 (C)를 산화제, 예컨대 오스뮴 테트라록시드로 적당한 반응 조건 하에서 히드록실화하여 화합물 (D)를 형성한다.

실시예 18: 6-[3-엔도-({[4-(1,2-디히드록시에틸)페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드

단계 1: 디메틸포름아미드 (1 ml) 중 4-비닐벤조산 (0.036 mg; 0.244 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.098 g, 0.976 mmol)의 교반된 용액에 HOAt (0.490 ml; 디메틸포름아미드 중 0.5 M 용액, 0.244 mmol), HATU (0.093 g, 0.244 mmol) 및 6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (실시예 2 에서 합성됨) (0.100 g, 0.244 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 물 (3ml)을 첨가하고, 수득한 고형물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 6-(3-엔도-({[4-에테닐페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (0.081; 71% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$: 467 (MH^+).

단계 2: 아세톤 (0.5 ml) 및 물 (0.13 ml)의 혼합물 중 6-(3-엔도-({[4-에테닐페닐]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (0.081 g, 0.174 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (0.053 g; 0.452 mmol)의 교반된 용액에 극소량의 오스뮴 테트라록시드 (0.010 ml, 물 중 4 wt % 용액)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반한 다음, 나트륨 비설파이트 (0.5 ml)의 10% 수용액을 첨가하여 급랭시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x1.2 ml)로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 분취 역상 HPLC (0.05% 트리플루오로아세트산 완충된 수성 아세트오니트릴 이동상)으로 정제하고, 조합된 순수한 분획을 동결건조하여 6-[3-엔도-({[4-(1,2-디히드록시에틸)페닐]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-N-(페닐메틸)피리딘-3-카르복사미드 (0.052 g; 49% 수율)을 as 트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 499 (M-H).

[1082] 합성 반응식 19:



[1083]

[1084] 반응식 19 는 일반적으로 실시예19 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서R₃ 및 R₁ 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[1085] 반응식 19 에서, CH₃ONHCH₂CH₂.HCl N,0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물(A) 에 첨가하고 농축하여 화합물 (B)를 형성한다. 화합물 (B)에 적당한반응 조건 하에서 R₃MgX (그리냐드(Grignard) 시약) (여기서, X는 할로젠을 나타냄)를 첨가하여 화합물(C)를 얻는다. 그 다음, 화합물(C)를 산, 예컨대 HCl 로 탈보호하고, BOC를 제거하고, 화합물(D)를 얻는다. 화합물 (D) 에 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 R₁COOH를 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아마이드 결합을 형성한다.

[1086] 실시예 19: N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸피페리딘-4-일)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드.

[1087] 단계 1: DMF (50 ml) 중 6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실산 (7.96 g, 22.91 mmol, 실시예 2, 단계 1), N,0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (2.23 g, 22.91 mmol), HATU (8.71 g, 22.91 mmol), 및 디이소프로필-에틸아민 (11.84 g, 91.64 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (250 ml)에 붓고, 여과하고, 필터 케이크를 물 (2나니 100 ml)로 세정한 다음, 건조하여 1,1-디메틸에틸 [8-(5-{[메틸(메틸옥시)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (8.55 g, 96% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.46 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.39 (s, 9H). C₂₀H₃₀N₄O₄ 에 대한 MS (EI): 391 (MH⁺).

[1088] 단계 2: THF (70 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-{[메틸(메틸옥시)아미노]-카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (3.97 g, 10.17 mmol) 의 서스펜션에 에테르(17 ml, 51.00 mmol) 중 메틸마그네슘 브로마이드의 3M 용액을 0℃에서 적가했다. 병목을 제거하고, 용액을1시간 동안 교반했다. 용액을포화 암모늄 클로라이드 (200 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3나니100 ml)로 추출하고, 유기 층을 염수 (100 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 1:1)를 실리카 상에서 수행하여 1,1-디메틸에틸 [8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (2.55 g, 73% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 8.71 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1089]

단계 3: 메탄올 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (2.00 g, 5.79 mmol)의 용액에 디옥산 (5 ml) 중 4N 염산의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 중화하고, 에틸 아세테이트 (7 ml)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-에메타논 (1.11 g, 78% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.70 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29-2.06 (m, 6H), 1.60 (d, 2H). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ 에 대한 MS (EI): 246 (MH^+).

[1090]

단계 4: DMF (5 ml) 중 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-에메타논 (135 mg, 0.55 mmol) 및 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)-옥시]카르보닐)피페리딘-4-일]아미노벤조산 (200 mg, 0.55 mmol)의 용액에 HATU (418 mg, 1.1 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (142 mg, 1.1 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 용액을 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액 (30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3ml)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 1,1-디메틸에틸 4-([5-([8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-3-엔도-일]-아미노카르보닐)-2-(아미노카르보닐)페닐]아미노)-피페리딘-1-카르복실레이트 (285 mg, 87% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.70 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.1 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.0 (m, 10H), 1.50 (s, 9H). $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 591 (MH^+).

[1091]

단계 5: 메탄올 (2 ml) 중 1,1-디메틸에틸 4-([5-([8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-3-엔도-일]아미노카르보닐)-2-(아미노카르보닐)페닐]아미노)-피페리딘-1-카르복실레이트 (285 mg, 0.483 mmol)의 용액에 디옥산 용액 (2M, 0.6 ml) 중 수소 클로라이드를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄한 다음, 건조하여 N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드를 히드로클로라이드 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.55 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.39-2.18 (m, 12H), 1.70 (m, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 491 (MH^+).

[1092]

단계 6: 메탄올 중 N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드 (130 mg, 0.28 mmol)의 용액에 아세트알데히드 (12 mg, 0.28 mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (18 mg, 0.28 mmol) 및 아세트산 (17 mg, 0.28 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물 (250 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2ml)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 부피 10 ml 로 농축했다. 이렇게 형성된 침전물을 여과로 수집하여 N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸피페리딘-4-일)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드 (16 mg, 12% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.70(s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.77(d, J = 9.2Hz, 1H), 4.70(br,s,2H), 4.02(m, 1H), 3.82-3.45 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 6H), 3.00(s, 6H), 2.53(s, 3H), 2.40-2.1(m, 10H), 2.05(m, 2H), 1.34(t, J = 7.2Hz, 3H). $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[1093]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(19B)-(19(BE))]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

- [1094] (19B): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-4-일아미노)-벤젠-1,4-디카르복사미드. 실시예19의 단계 5 로 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.55 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.39-2.18 (m, 12H), 1.70 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 491 (MH^+).
- [1095] (19C): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-({2-[(1-메틸에틸)-옥시]-에틸}아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.73 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.82 (br s 1H), 3.58 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), (2.18 (m, 6H), 1.08 (d, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 494 (MH^+).
- [1096] (19D): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-메틸에틸)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-메틸에틸)아미노]벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.85 (bs, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (d, 2H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.20 (d, 6H). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 450 (MH^+).
- [1097] (19E): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (dd, 2H), 4.63 (bs, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (dd, 2H), 2.04 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 1.54 (m, 4H), 0.90 (t, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 478 (MH^+).
- [1098] (19F): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.30 (bs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.85 (bs, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 0.95 (d, 6H). $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 464 (MH^+).
- [1099] (19G): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(2,2-디메틸프로필)-아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.65 (bs, 2H), 3.84 (bs, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23

(d, 2H), 2.02 (m, 6H), 0.98 (s, 9H). $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 478 (MH^+).

[1100]

(19H): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.13 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 1H). $C_{27}H_{33}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).

[1101]

(19I): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2-아미노에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-{[2-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)아미노]에틸}아미노}벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 6를 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.74 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.96 (dd, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.65 (bs, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (d, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.96 (m, 2H). $C_{24}H_{30}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 451 (MH^+).

[1102]

(19J): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-메틸프로필)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.74 (d, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (bs, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.85 (bs, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 0.98 (t, 3H). $C_{26}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 464 (MH^+).

[1103]

(19K): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-프로필부틸)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-프로필부틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.48 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.81 (bs, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.62 (q, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.31 (m, 6H), 1.60 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.94 (t, 6H); $C_{29}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).

[1104]

(19L): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1,2-디메틸프로필)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1,2-디메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.51 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.11 (m, 9H); $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 478 (MH^+).

- [1105] (19M): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1,2,2-트리메틸-프로필)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1,2,2-트리메틸프로필)-아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.01 (t, 1H), 3.45 (quar, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.15 (d, 3H), 1.00 (s, 9H). $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).
- [1106] (19N): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-({1-[(메틸옥시)-메틸]-프로필}아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-({1-[(메틸옥시)메틸]-프로필}아미노)-벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.01 (t, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.00 (t, 3H). $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 494 (MH^+).
- [1107] (19O): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-{{(1S)-1-메틸-프로필}아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-{{(1S)-1-메틸프로필}아미노} 벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.69 (bs, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 0.98 (t, 3H). $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 464 (MH^+).
- [1108] (19P): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-({3-[(1-메틸에틸)-아미노]프로필}아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-({3-[(1-메틸에틸)아미노]-프로필}아미노)-벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 아세트이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.06 (dd, 1h), 7.67 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (m, 6H), 1.99 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.31 (d, 6H); $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 507 (MH^+).
- [1109] (19Q): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.74 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 9H), 1.84 (m, 2H), 1.25 (m, 4H). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).
- [1110] (19R): N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-3-(메틸옥시)-벤즈아미드.

단계 4 에서 2-메틸-3-메톡시-벤조산을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (d, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 394 (MH^+).

[1111]

(19S): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 6H), 1.11 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.24 (m, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 462 (MH^+).

[1112]

(19T): N4-{8-[5-(시클로펜틸카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 시클로펜틸마그네슘 클로라이드 및 단계 4 에서 4-(아미노-카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.11 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.24 (m, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 516 (MH^+).

[1113]

(19U): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(부틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 3-(부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.74 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.16 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.93 (t, 3H). $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 464 (MH^+).

[1114]

(19V): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-({4-(메틸옥시)-3-[(2-모르폴린-4-일에틸)옥시]페닐}아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-({4-(메틸옥시)-3-[(2-모르폴린-4-일에틸)옥시]페닐}아미노)벤조산 (시약 제조 40 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.93 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.83-3.77 (m m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 3.50 (s, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 7H), 1.23 (br s, 1H). $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI): 643 (MH^+).

[1115]

(19W): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-메틸부타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 이소부틸 마그네슘 브로마이드 및 단계 4 에서

4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6 을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.75 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.70-7.65 (d, 1H), 7.35-7.26 (br. s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92-6.86 (d, 1H), 6.81-6.76 (d, 1H), 4.71-4.53 (br. s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.77-2.71 (d, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 7H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.95-0.90 (d, 6H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.28-0.21 (m, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[1116]

(19X): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(4,4,4-트리플루오로부타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 트리플루오로프로필마그네슘 브로마이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.78 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.65 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.87 (d, 1H), 6.82-6.78 (d, 1H), 4.73-4.55 (br. s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 6H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.27-0.21 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 544 (MH^+).

[1117]

(19Y): N4-[8-(5-부타노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필-메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 히드로클로라이드 염으로서 제조했다 단계 2 에서 프로필마그네슘 브로마이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.53 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.74-7.70 (d, 1H), 7.33-7.27 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.97 (d, 1H), 4.86-4.75 (br. s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.09-3.06 (d, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 3H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.31-0.24 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1118]

(19Z): N4-{8-[5-(시클로부틸카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 시클로부틸마그네슘 브로마이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.64 (s, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95-7.81 (m, 2H), 7.70-7.65 (d, 1H), 7.33-7.26 (br. s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.87 (d, 1H), 6.81-6.76 (d, 1H), 4.70-4.55 (br. s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 6H), 2.12-1.91 (m, 6H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.28-0.21 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 502 (MH^+).

[1119]

(19AA): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로헥실아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥실아미노)벤조산(시약 제조 40 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.14 (m, 6H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.68-1.61(m, 1H), 1.50-1.26 (m, 5H). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

- [1120] (19AB): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로헥틸아미노)-벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 6H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.81-1.52 (m, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 476 (MH^+).
- [1121] (19AC): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(에틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(에틸아미노)벤조산(시약 제조 40 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 6H), 1.21 (t, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 436 (MH^+).
- [1122] (19AD): N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.57 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (m, 4H), 0.88 (t, 6H). $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).
- [1123] (19AE): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-([3-([2-(디메틸아미노)에틸]옥시)-4-(메틸옥시)페닐]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-([3-([2-(디메틸아미노)에틸]옥시)-4-(메틸옥시)페닐]아미노)-벤조산(시약 제조 40 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.49 (d, 0.5H), 8.37 (dd, 0.5H), 7.97 (dd, 0.5H), 7.87 (d, 0.5H), 7.74 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.09-6.96 (m, 4H), 4.81 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (m, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.56 (s, 1.5H), 2.32-2.12 (m, 8H), 1.54 (s, 1.5H). $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 601 (MH^+).
- [1124] (19AF): N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-플루오로벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-플루오로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산 (시약 제조 45 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.54 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.18 (m, 8H), 1.72-1.51 (m, 4H), 0.95 (t, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 496 (MH^+).
- [1125] (19AG): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(피페리딘-1-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(피페리딘-1-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라

합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.28 (q, 1H), 2.74 (br s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.95-1.87(m, 2H), 1.73-1.63 (m, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 491 (MH^+).

[1126]

(19AH): N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-(펜틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(펜틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.15 (q, 1H), 3.30 (m, 2H, 용매에 의해 가려짐), 2.57 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 7H), 2.30-2.17 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 4H), 0.95 (t, 3H); $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).

[1127]

(19AI): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-(피롤리딘-3-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)피롤리딘-3-일-)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.05 (dd, J = 1.2, 8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.33(m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.12-2.36 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 479 (MH^+).

[1128]

(19AJ): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-[(피페리딘-3-일-메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)-피페리딘-3-일-)메틸]아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.50(s, 1H), 8.39 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.37(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.80 (br, s, 1H), 4.10(br, s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 6H), 2.99-2.76 (m, 4H), 2.43-2.0(m, 4H). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 505 (MH^+).

[1129]

(19AK): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-[(피롤리딘-3-일-메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]-카르보닐)-피롤리딘-3-일-)메틸]아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를 사용하고 단계 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.50(s, 1H), 8.39 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.82 (br, s, 1H), 4.07(br, s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.42-2.20(m, 8H), 1.85(m, 1H), 1.40(m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 491 (MH^+).

[1130]

(19AL): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-[(3-[(2-(디메틸아미노)에틸)옥시]페닐)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(3-[(2-(디메틸아미노)에틸)옥시]페닐)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)를

사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 아세테이트 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.38-6.6 (m, 6H), 4.70 (br,s,2H), 4.46 (br, s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82-3.45 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.05 (m, 2H). $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 571 (MH^+).

[1131]

(19AM): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-[8-(5-프로파노일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 에틸마그네슘 클로라이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예19의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.76 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.22-2.21 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.11-1.04 (m, 5H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 476 (MH^+).

[1132]

(19AN): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(2-메틸프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 및 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 HCl 염으로서 제조했다. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 8.63 (s,1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11-2.07 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 6H), 1.12 (s, 1H), 1.08-1.06 (m, 4H), 0.53-0.5 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1133]

(19AO): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(에틸아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 3 에서 4-시아노-5-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하고 실시예11 의 단계 6 에 기재된 바와 같이 가수분해하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.26-3.17 (m,1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 8H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 4H). $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 520 (MH^+).

[1134]

(19AP): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(시클로프로필아미노)-벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필아미노)벤조산(시약 제조 40 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (br, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.64 (br, 2H), 3.87 (br, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 7H), 0.79-0.73 (m, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H). $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 448 (MH^+).

[1135]

(19AQ): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산 (시약

제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.75 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.56 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.82-1.72 (m, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 478 (MH^+).

[1136]

(19AR): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로 클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.72-8.60 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.28 (br t, 2H), 3.90 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 6H). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 540 (MH^+).

[1137]

(19AS): N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[[4-(트리플루오로-메틸)시클로 헥실]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)-시클로 헥실-아미노)벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 572 (MH^+).

[1138]

(19AT): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.74 (d, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.32 (td, 2H), 3.87 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 6H). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 588 (MH^+).

[1139]

(19AU): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-아미노벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-아미노벤조산 (시약 제조 43 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.74 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.80 (m, 4H), 4.63 (br s, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 6H). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 408 (MH^+).

[1140]

(19AV): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아

미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.88-3.86 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.07-1.92 (m, 8H), 1.46-1.36 (m, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 MS (EI): 492 (MH^+).

[1141]

(19AW): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(페닐아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(페닐아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.13(br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.71 (br s, 2H), 3.84 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (d, 2H), 2.09-2.00 (m, 6H). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 484 (MH^+).

[1142]

(19AX): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(페닐메틸)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 3-(페닐메틸)-4-(아미노카르보닐)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.13(br s, 1H), 8.72-8.68 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.32 (br s, 4H), 7.24 (br s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.79 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (d, 2H), 2.02-1.88 (m, 6H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 498 (MH^+).

[1143]

(19AY): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 (S)-4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.16 (br s, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.57 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 4H), 2.09 (br s, 6H), 1.76 (m, 1H). $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 478 (MH^+).

[1144]

(19AZ): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.64 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 6H). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1145]

(19BA): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 (R)-4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.02 (br s,

1H), 7.72 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 1H). $C_{26}H_{31}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 478 (MH^+).

[1146]

(19BB): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(프로필아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 6H), 1.65-1.56 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 3H). $C_{25}H_{31}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 450 (MH^+).

[1147]

(19BC): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-아제티딘-1-일벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 3-(아제티딘-1-일)-4-(아미노카르보닐)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 6H), 1.65-1.56 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 3H). $C_{25}H_{29}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 448 (MH^+).

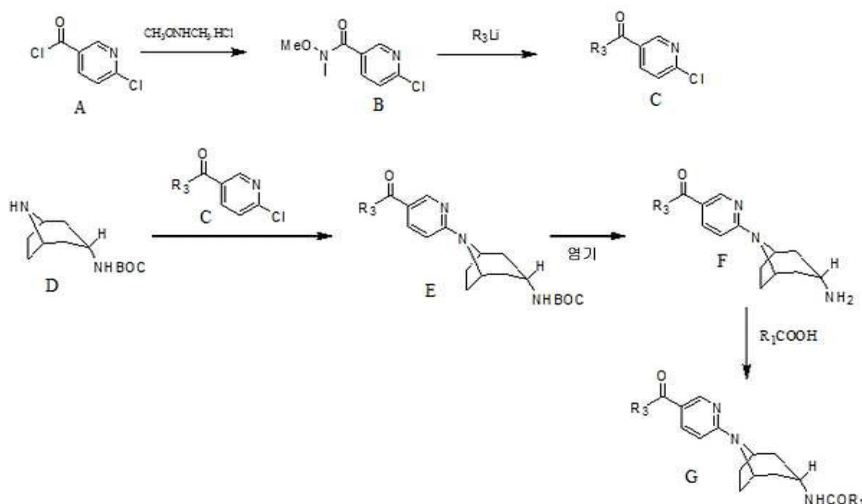
[1148]

(19BD): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-브로모벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 3-브로모-4-(아미노카르보닐)벤조산 (시약 제조 44 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20-2.19 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 6H). $C_{22}H_{23}BrN_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 471, 473 (MH^+).

[1149]

(19BE): N4-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(3,3,3-트리플루오로-프로필)-아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 4 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하고 단계 5 및 6을 생략하여 실시예 19의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.74 (d, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.48 (q, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 6H). $C_{25}H_{28}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[1150] 합성 반응식 20:



[1151]

[1152] 반응식 20 은 일반적으로 실시예20 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서R₃ 및 R₁ 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[1153] 반응식 20 에서, CH₃ONHCH₃.HCl N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물(A)에 첨가하고 농축하여 화합물 (B)를 형성한다. 화합물 B 에 적당한반응 조건 하에서 R₃Li를 첨가하여 화합물 (C)를 얻는다. 화합물 (D) 에 약염기, 예컨대3염기 칼륨 포스페이트의 조건에서 적당한 반응 조건 하에서화합물 (C)를 첨가하고, 방향족친핵 치환 반응을 경험하고, 화합물(E)를 얻는다. 그 다음, 화합물(E)를 산, 예컨대 HCl 로 탈보호하고, BOC를 제거하고, 화합물(F)를 얻는다. 화합물 (F)에 적당한반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 R₁COOH를 첨가하고 농축하여 화합물 (G)에서 아마이드 결합을 형성한다.

[1154] 실시예 20: N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드.

[1155] 단계 1: 디클로로메탄 (100 ml) 중 6-클로로니코티노일 클로라이드 (2 g, 11.4 mmol) 및 디에틸-이소프로필아민 (5 ml, 28.5 mmol)의 용액에N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (1.22 g, 12.5 mmol)을 0℃℃에서 첨가했다. 용액을실온으로 따뜻하게 한 다음, 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 20% 수성 시트르산 (2나100 ml), 1 N 수성 수산화나트륨 (2나100 ml), 염수 (100 ml)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 6-클로로-N-메틸-N-(메틸옥시)피리딘-3-카르복사미드 (2.05 g, 92% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.65 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); C₈H₉ClN₂O₂ 에 대한 MS (EI):201 (MH⁺).

[1156] 단계 2: THF (10 ml) wnd 시클로프로필브로마이드 (1.24 g, 10.24 mmol)의 용액에 헥산 (4.0 ml, 10.00 mmol) 중 n-부틸리튬의 2.5M 용액을 -78℃℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, THF (5 ml) 중 6-클로로-N-메틸-N-(메틸옥시)피리딘-3-카르복사미드 (1.00 g, 4.98 mmol)의 용액을 -78℃℃에서 급속히 첨가하고, 냉각 배쓰를 제거했다. 1시간 동안 교반을 계속한 다음, 용액을포화 암모늄 클로라이드 (100 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3나50 ml)로 추출하고, 유기 층을 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 9:1 내지 8:2)를 실리상에서 수행하여 (6-클로로피리딘-3-일)-(시클로프로필)-메메타논 (0.62 g, 68% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.04 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

- [1157] 단계 3: 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일카바메이트 히드로클로라이드 (시약 제조 1 에서 합성됨) (795 mg, 3.03 mmol) 및 (6-클로로피리딘-3-일)-(시클로프로필)-메메타논 (500 mg, 2.75 mmol)의 용액에 칼륨 포스페이트 3염기 (1.75 g, 5 mL의 물 중 8.25 mmol)의 수용액을 첨가했다. 2염기 혼합물을 125℃에서 60시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 (25 mL)로 희석했다. 이렇게 형성된 침전물을 여과하고, 물로 몇 회 세정하고, 뜨거운헝산으로 세정하고, 건조하여 1,1-디메틸-에틸{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-카바메이트 (943 mg, 96% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.85 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.53 (br s, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.94-0.88 (m, 4H); C₂₁H₂₉N₃O₃ 에 대한 MS (EI): 372 (MH⁺).
- [1158] 단계 4: 디옥산 (18 mL) 중 1,1-디메틸-에틸{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-카바메이트 (1.00 g, 2.69 mmol)의 용액에 농축 황산 (2.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (300 mL)에 세심하게 붓고, 클로로포름 (3×100 mL) 중 10% 메탄올로 추출했다. 조합된유기 층을 물 (50 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 [6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-(시클로-프로필)-메메타논 (0.71 g, 97% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₄-메탄올): 8.80 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 7H), 1.60 (d, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.02 (m, 2H).
- [1159] 단계 5: DMF (3 mL) 중 [6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-(시클로-프로필)메메타논 (100 mg, 0.37 mmol), HATU (210 mg, 0.55 mmol), 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노)벤조산 (시약 제조 41에서 합성됨) (138 mg, 0.55 mmol), 및 디이소프로필-에틸-아민 (256 μL, 1.47 mmol)의 용액을실온에서 2시간 동안 교반했다. 농축, 및 실리카 상 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 100:0 내지 95:5)를 수행한 다음, 에틸 아세테이트를 갖는 조합된 순수 분획의 농축 시에 얻은 잔류물의 분쇄로 N-{8-[5-(시클로프로필-카르보닐)-피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1R)-1-메틸-프로필]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드 (179 mg, 96% 수율)을 담황색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 8.84 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 7H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.12-1.09 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); C₂₉H₃₇N₅O₃ 에 대한 MS (EI): 504 (MH⁺).
- [1160]
- [1161] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(20B)-(20BF)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.
- [1162] (20B): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필 메틸)아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.89 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 6H), 1.11 (m, 1H), 0.95 (m, 4H), 0.51 (m, 2H), 0.24 (m, 2H); C₂₈H₃₃N₅O₃ 에 대한 MS (EI): 588 (MH⁺).

- [1163] (20C): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.61 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 8H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.16 (m, 4H), 0.97 (t, 6H); $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).
- [1164] (20D): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-(피리딘-4-일아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(피리딘-4-일아미노)벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.64 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.88 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 8H), 1.15 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 511 (MH^+).
- [1165] (20E): 2-(시클로펜틸아미노)-N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로펜틸-아미노)-벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.15 (br d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.80 (br s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.02 (d, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 502 (MH^+).
- [1166] (20F): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(시스-4-히드록시-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.88 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.06 (dd, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 4.66 (br s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.03 (m, 7H), 1.77 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (m, 4H); $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 546 (MH^+).
- [1167] (20G): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1R)-1,2-디메틸프로필]-아미노)-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.85 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.01 (d, 3H), 0.96 (d, 3H); $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).
- [1168] (20H): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-({2-[(1-메틸

에틸}옥시]에틸}아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-({2-[(1-메틸에틸)-옥시]에틸}-아미노}벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{37}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 520.6 (MH^+).

[1169]

(20I): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-{[1-(트리플루오로메틸)프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-{[1-(트리플루오로메틸)-프로필]-아미노}벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{34}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 558 (MH^+).

[1170]

(20J): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $C_{29}H_{34}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 558 (MH^+).

[1171]

(20K): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $C_{28}H_{34}BrN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 568 (MH^+).

[1172]

(20L): 5-(시클로부틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(시클로부틸아미노)-2-메틸-벤조산(시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (br, s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.89 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 10H); $C_{29}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 502 (MH^+).

[1173]

(20M): N5-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-3-[(1-에틸프로필)아미노]-6-메틸피리딘-2,5-디카르복사미드. 단계 5 에서 6-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸피리딘-3-카르복실산 (시약 제조 49 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.80Hz), 7.97 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.80Hz, 1H), 4.69 (br, s, 2H), 4.04 (br, s, 1H), 3.32(m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 6H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.12-1.01(m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2Hz, 6H); $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[1174]

(20N): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1S)-1-메틸프로필]아미노}-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.69 (bs, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.55 (q, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.62 (m, 2H),

1.23 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.99 (t, 3H); $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1175]

(200):

N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(1-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.71 (bs, 2H), 4.03 (t, 1H), 3.56 (q, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.99 (t, 3H); $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1176]

(20P): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(1R)-1-메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1R)-1-메틸프로필]아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.71 (bs, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.99 (t, 3H); $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1177]

(20Q): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(2-메틸-프로필)-아미노]벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 0.94 (m, 10H); $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[1178]

(20R): 5-[(시클로펜틸메틸)아미노]-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(시클로-펜틸메틸)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.95 (m, 4H); $C_{31}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 530 (MH^+).

[1179]

(20S): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-[[1-(1-메틸시클로프로필)에틸]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[[1-(1-메틸시클로프로필)에틸]아미노]벤조산(시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.63 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.15 (d, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95

(m, 4H), 0.37 (m, 2H), 0.26 (m, 2H); $C_{31}H_{39}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 530 (MH^+).

[1180] (20T): 2-클로로-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 46 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.71 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.50-2.17 (m, 8H), 1.70-1.48 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 4H), 0.94 (t, 6H); $C_{29}H_{36}ClN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 538 (MH^+).

[1181] (20U): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(프로필아미노)벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89(d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 2H); $C_{29}H_{34}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 554, 556 (MH^+).

[1182] (20V): 2-(부틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(부틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (d, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.05 (dd, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.17 (q, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 7H); $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).

[1183] (20W): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]아미노]벤조산(시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34-2.12 (m, 9H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 10H); $C_{30}H_{36}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 572 (MH^+).

[1184] (20X): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (d, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.14-1.87 (m, 6H), 0.99-0.92 (m, 13H); $C_{29}H_{36}BrN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 582, 584 (MH^+).

- [1185] (20Y): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-([2-플루오로-1-(플루오로메틸)에틸]아미노)-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-([2-플루오로-1-(플루오로메틸)에틸]아미노)-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.90 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.69-4.48 (m, 6H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 5H), 2.14-1.87 (m, 6H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 526 (MH^+).
- [1186] (20Z): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-(피페리딘-1-일시클로헥실)아미노]벤조산 (시약 제조 47 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24-8.20 (d, 1H), 7.69-7.65 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.77-4.70 (br. s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.14-2.04 (d, 2H), 2.03-1.96 (d, 2H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H), 1.17-1.10 (m, 4H), 1.09-1.03 (m, 2H); $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 599 (MH^+).
- [1187] (20AA): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.90 (s, 1H), 8.40-8.34 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-8.02 (d, 1H), 7.96-7.89 (s, 1H), 7.70-7.63 (d, 1H), 7.31-7.24 (br. s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.72-4.53 (br. s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 4H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.12-1.05 (d, 3H), 0.99-0.92 (m, 5H), 0.91-0.85 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).
- [1188] (20AB): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(1-시클로프로필-에틸아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (s, 1H), 8.14-8.09 (d, 1H), 7.65-7.60 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.86 (d, 1H), 6.81-6.75 (d, 1H), 4.76-4.64 (br. s, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 6H), 2.05-1.96 (d, 2H), 1.30-1.26 (d, 3H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.37-0.22 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 502 (MH^+).
- [1189] (20AC): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (s, 1H), 8.14-8.09 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.80-6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.81-6.75 (d, 1H), 4.75-4.63 (br. s, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 7H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 3), 1.17-1.12 (d, 3H), 1.11-1.08 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), 1.01-0.98 (d, 3H), 0.96-0.92 (d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

- [1190] (20AD): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-([2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필]아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-([2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필]아미노)벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (s, 1H), 8.15-8.07 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H), 4.75-4.63 (br. s, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 6H), 2.04-1.86 (m, 2), 1.14-1.00 (m, 7H), 0.99-0.85 (m, 12H); $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 546 (MH^+).
- [1191] (20AE): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(디시클로프로필메틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-(디시클로프로필메틸아미노)-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (s, 1H), 8.31-8.26 (d, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.82-6.76 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.54-5.44 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.73-4.53 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 6H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H); $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 542 (MH^+).
- [1192] (20AF): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(3,3,3-트리플루오로프로필-아미노)-벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.84 (s, 1H), 8.15-8.07 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.82-6.75 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.74-4.61 (br. s, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (d, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 609 (MH^+).
- [1193] (20AG): 2-브로모-5-(시클로부틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(시클로부틸아미노)벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (s, 1H), 8.46-8.43 (d, 1H), 8.40-8.36 (d, 1H), 8.07-8.02 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.42-7.37 (br. s, 1H), 6.82-6.77 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.72-4.54 (br. s, 2H), 3.95-3.83 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.93-1.87 (d, 2H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.00-0.91 (m, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 567 (MH^+).
- [1194] (20AH): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1R)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(1R)-1,2,2-트리메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.90 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.28 (d, 2H), 2.19 (t, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H),

1.90-1.95 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 0.94 (s, 12H); $C_{31}H_{41}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 532 (MH^+).

[1195]

(20AI): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.90 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 1.88-2.11 (m, 6H), 1.12-1.18 (m, 7H), 0.93-0.97 (m, 4H); $C_{27}H_{32}BrN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 555 (MH^+).

[1196]

[1197]

(20AJ): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.33 (broad s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (broad s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.50 (m, 4H), 0.95 (m, 4H), 0.89 (t, 6H); $C_{29}H_{36}N_5O_3Br$ 에 대한 MS (EI): 584 (MH^+).

[1198]

(20AK): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1R)-1-메틸-프로필]-아미노}벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.90 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (broad s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (broad s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.89 (m, 7H); $C_{28}H_{34}N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 570 (MH^+).

[1199]

(20AL): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.85 (d, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (bs, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.62 (bs, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.94 (m, 7H), 0.87 (m, 3H); $C_{29}H_{36}BrN_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 584 (MH^+).

[1200]

(20AM): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13-1.88 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 4H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.88 (t, 6H); $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 에

대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[1201] (20AN): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필-아미노)-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.65 (br s, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.28 (br s., 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.44-2.16 (m, 8H), 1.20-1.08 (m, 4H); $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 566 (MH^+).

[1202] (20AO): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-플루오로벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-아미노카르보닐-2-플루오로-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산 (시약 제조 45 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.89 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.12-1.86 (m, 6H), 1.61-1.37 (m, 4H), 0.99-0.91 (m, 4H), 0.87 (t, 6H); $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 522 (MH^+).

[1203] (20AP): 5-아미노-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (시약 제조 43 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$): 8.87 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14-1.86 (m, 6H), 0.99-0.93 (m, 4H); $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 448 (MH^+).

[1204] (20AQ): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-[(1S)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-3-[(1S)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.85 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 7H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

[1205] (20AR): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1-시클로프로필에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-(1-시클로프로필에틸아미노)-2-메틸벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 8.85 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.69 (brs, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 9H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.12-0.95 (m, 5H), 0.52-0.47 (m, 2H), 0.33-0.24 (m, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 515 (MH^+).

- [1206] (20AS): 2-브로모-5-(시클로펜틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(시클로펜틸아미노)벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.89 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.41 (d, 2H), 2.21-1.98 (m, 8H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 2H), 0.95-0.93 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 581 (MH^+).
- [1207] (20AT): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(프로필아미노)벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.89 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.07 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.62-1.57 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 7H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490(MH^+).
- [1208] (20AU): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-(트리플루오로-메틸)-벤조산 (시약 제조 51 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.40 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 4H), 1.88 (d, 2H), 1.66-1.43 (m, 4H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.89 (t, 6H); $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 572 (MH^+).
- [1209] (20AV): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로필-아미노)벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.43 (q, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15-1.96 (m, 4H), 1.91 (d, 2H), 1.00-0.91 (m, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 544 (MH^+).
- [1210] (20AW): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (시약 제조 52 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.90 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.17 (d, 3H), 0.99-0.88 (m, 7H); $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 558 (MH^+).

[1211] (20AX): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-에틸-2-메틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸-2-메틸-프로필)-아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 w/ 20% 메탄올- d_4): 8.87 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (m, 1H) 6.66 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.67 (br s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.40-2.10 (br m, 8H), 1.92 (br d, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.95 (m, 9H); $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 554 (M+Na).

[1212] (20AY): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(1-시클로프로필프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-시클로프로필프로필)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.80 d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 22.228 (d, 2), 2.13-1.97 (br m, 4H), 1.92 (br d, 2H), 1.60 (m, 2H), 0.98-0.85 (br m, 5H), 0.44-.35 (br m, 2H), 0.20 (m, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 530 (MH^+).

[1213] (20AZ): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일아미노]벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. 유리 염기의 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 4H), 3.58 (dd, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 6H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[1214] (20BA): N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(프로필아미노)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-3-(프로필아미노)벤조산(시약 제조 39 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.83 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.88 (dd, 1H), 4.71 (br s, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 476 (MH^+).

[1215] (20BB): 5-아미노-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (시약 제조 48 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.79 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 4H); $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 448 (MH^+).

- [1216] (20BC): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-메틸에틸)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.90 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17 (s, 1H), 1.00-0.91 (m, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 490 (MH^+).
- [1217] (20BD): 5-(시클로펜틸아미노)-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-(시클로펜틸아미노)-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.89 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.84-2.24 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11-1.90 (m, 8H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 4H); $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 516 (MH^+).
- [1218] (20BE): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.89 (d, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.89 (d, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.98-0.90 (m, 13H); $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).
- [1219] (20BF): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(시클로프로필메틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-(시클로프로필메틸아미노)-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.89 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 4H), 0.52-0.46 (m, 4H), 0.24-0.19 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 502 (MH^+).
- [1220] (20BG): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-[(2,2-디플루오로-1-메틸에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(2,2-디플루오로-1-메틸에틸)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 42 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.11 (t, 1H), 4.63 (bs, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.96 (m, 5H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 526.3 (MH^+).

- [1221] (20BH): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 4.63 (broad s, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 1.92-2.09 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 0.94-0.97 (m, 3H). $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 569 (MH^+).
- [1222] (20BI): 5-아미노-2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-브로모벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.85 (bs, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 (bs, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.82 (m, 1H) 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m 2H), 1.88 (m, 2H), 0.96 (m, 4H). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 514 (MH^+).
- [1223] (20BJ): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (d, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.02 (2d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (bs, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.94 (m, 7H), 0.87 (d, 3H). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 584 (MH^+).
- [1224] (20BK): 2-브로모-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95-8.88 (s, 1H), 8.45-8.38 (d, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.12-8.00 (d, 1H), 7.88-7.81 (s, 1H), 7.40-7.31 (s, 1H), 6.83-6.77 (d, 1H), 6.63-6.58 (s, 1H), 4.77-4.53 (br. s, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.38-2.26 (d, 2H), 2.20-1.84 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 1H), 1.03-0.91 (m, 4H), 0.57-0.46 (m, 2H), 0.29-0.19 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 567 (MH^+).
- [1225] (20BL): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-메틸벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.88-8.83 (s, 1H), 8.17-8.08 (d, 1H), 7.47-7.44 (s, 1H), 6.98-6.95 (s, 1H), 6.83-6.76 (d, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 5H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 2.85-2.76 (m, 4H), 1.43-1.37 (s, 9H), 1.30-1.00 (m, 4H). $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 504 (MH^+).

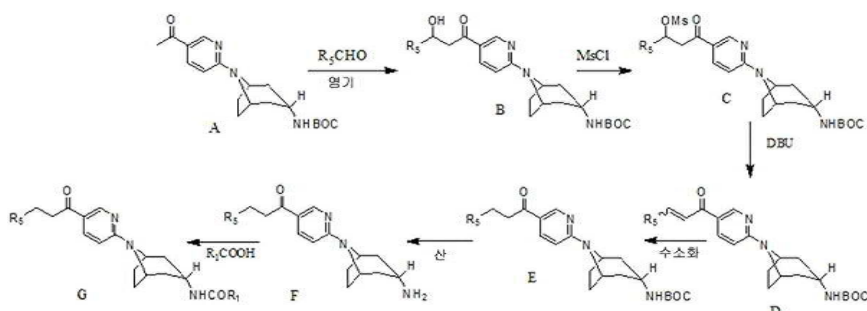
- [1226] (20BM): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-(2-메틸프로필)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(2-메틸프로필)벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.62 (br. s, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.32-3.33 (m, 3H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.63-2.62 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.15-1.89 (m, 7H), 0.97-0.94 (m, 4H), 0.86-0.82 (d, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 489 (MH^+).
- [1227] (20BN): 2-클로로-N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-3-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-3-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤조산 (시약 제조 46 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87(d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.45(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.40(d, 1H), 4.59(s, 2H), 3.84(s, 1H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.42(d, 2H), 2.01-1.91(m, 4), 1.80(d, 2H), 1.06 (d, 3H), 0.93-0.91(m, 4H), 0.79-0.74(m, 2H), 0.28-0.25 (m, 2H), 0.03-0.02 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 537(MH^+).
- [1228] (20BO): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-(메틸옥시)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(메틸옥시)벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.80-6.76 (d, 1H), 4.63 (b, 2H), 4.04(s, 2H), 3.88 (b, 4H), 3.80-2.75 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.20(q, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 0.96-0.89 (m, 4H); $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 463 (MH^+).
- [1229] (20BP): 5-브로모-3-클로로-N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-6-브로모-2-클로로-3-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 50의 방법에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.96(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.40(dd, 1H), 7.69(s, 1H), 7.31(d, 1H), 4.77(s, 2H), 4.16(t, 1H), 3.57-3.37(m, 1H), 2.74-2.67(m, 1H), 2.54-2.34(m, 3H), 2.19-2.09(m, 6H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.54-1.44(m, 1H), 1.32-1.21(m, 1H), 1.26-1.11(m, 6H), 1.00 (t, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrClN}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 603 (MH^+).
- [1230] (20BQ): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-(메틸옥시)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-(메틸옥시)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 50의 방법에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.92-8.89 (s, 1H), 8.68-8.63 (d, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.67-7.62 (d, 1H), 7.38-7.33 (s, 2H), 7.13-7.10 (s, 1H), 6.82-6.77 (d, 1H), 4.77-4.55 (br. s, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.91-3.88 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 6H), 1.87-1.78 (d, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.13-1.09 (d, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H), 0.91-0.86 (m, 3H). $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 520 (MH^+).

- [1231] (20BR): 3-클로로-N4-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-5-메틸-2-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-6-메틸-3-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.49(d, 1H), 8.62(d, 1H), 8.42(dd, 1H), 7.58(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.78(s, 2H), 4.22(t, 1H), 3.62(q, 1H), 2.71-2.60(m, 1H), 2.50-2.37(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.25-2.08(m, 6H), 1.75-1.61(m, 2H), 1.57-1.47(m, 1H), 1.22-1.08(m, 6H), 1.00-0.9 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5$ 에 대한 MS (EI): 539 (MH^+).
- [1232] (20BS): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}티오펜-2,5-디카르복사미드. 단계 5 에서 5-(아미노카르보닐)티오펜-2-카르복실산을 사용하여 실시예 20 의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.83(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.22-8.12(m, 2H), 7.73-7.69(m, 2H), 7.61(s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.72(s, 2H), 3.88(s, 1H), 2.82-2.78(m, 1H), 2.31-1.97(m, 8H), 1.00-0.95(m, 4H); $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 에 대한MS (EI): 425 (MH^+).
- [1233] (20BT): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-(에틸아미노)-5-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-(에틸아미노)-5-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.92-8.89 (s,1H), 8.45-8.41 (s,1H), 8.08-8.02 (d, 2H), 7.95-7.90 (s, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.91-6.90 (s, 1H), 6.82-6.77 (d, 1H), 6.76-6.75 (s, 1H), 6.70-6.66 (s, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 6H), 0.98-0.87 (m, 5H). $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 533 (MH^+).
- [1234] (20BU): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-메틸-5-[(1-메틸프로필)옥시]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(1-메틸프로필)옥시]벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89-8.87 (s,1H), 8.36-8.33 (s,1H), 8.04-8.00 (d, 1H), 7.69-7.67 (s, 1H), 7.66-7.54 (d, 2H), 6.98-6.96 (s, 1H), 6.80-6.76 (d, 1H), 4.69-4.49 (m, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 5H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.92-1.85 (d, 2H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.32-1.27 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 5H). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 505 (MH^+).
- [1235] (20BV): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-에틸-5-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-에틸-5-[[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산 (시약 제조 50 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.63 (broad s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.02-2.09 (m, 4H), 1.93 (d, 2H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 6H), 0.88-0.97 (m, 7H). $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 518 (MH^+).

[1236] (20BW): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-5-에틸-2-메틸벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-5-에틸-2-메틸벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨) 을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.63 (broad s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.35 (s, 5H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.73 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.91 (d, 2), 1.16 (t, 3H), 0.93-0.98 (m, 4H). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 461 (MH^+).

[1237] (20BX): N-{8-[5-(시클로프로필카르보닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}-2-메틸-5-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 5 에서 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}벤조산 (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 사용하여 실시예 20의 방법에 따라 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.63 (broad s, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.33 (d, 10H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 0.93-0.98 (m, 4H). $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 507 (MH^+).

[1238] 합성 반응식 21:



[1239]

[1240] 반응식 21 은 일반적으로 실시예21 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R_5 및 R_1 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[1241] 반응식 21 에서, R_5CHO 및 강염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드를 적당한 반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하여 화합물(B)를 형성한다. 화합물 (B)에 적당한반응 조건 하에서 MsCl 를 첨가하여 화합물 (C)를 얻는다. 화합물(C)에 적당한 반응 조건 하에서DBU를 첨가하여 화합물 (D)를 얻는다. 화합물 (D)를 적당한 환원제, 예컨대 10% Pd/C 로 적당한 반응 조건 하에서 환원하여 화합물 (E)를 얻는다. 화합물 (E)를 산성 조건 하, 예컨대 HCl 로 탈보호하고, BOC를 제거하여 화합물 (F)를 얻는다. R_1COOH 를 적당한 반응 조건 하에서 적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 화합물 (F)에 첨가하고 농축하여 화합물 (G) 에서 아미드결합을 형성한다.

[1242] 실시예 21: 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드 아세트레이트.

[1243] 단계 1: 리튬 디이소프로필아미드 (0.87 ml, 테트라히드로푸란 중 2.0 M, 1.74 mmol)의 용액을테트라히드로푸란 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (300 mg, 0.87 mmol)의 혼합물에 -78°C 에서 적가했다. 10분 동안 교반한후, 테트라히드로푸란 중 페닐메틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (322 mg, 1.30 mmol)의 용액을 적가하고, 2시간 동안 -78°C 에서 교반했다. 반응 혼합물을

포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (50 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3ml×20 ml)로 추출하고, 조합된추출물을 물 (50 ml)로 세정하고, 그 다음, 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 그 다음, 여과하고 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 55% 내지 75% 에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 4-(3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-1-히드록시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (360 mg, 70% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 6.49 (dd, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.97 (br, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.26 (br, 2H), 3.96 (br, 1H), 3.79 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.77 (2H), 2.26-2.02 (m, 6H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (br, 1H), 1.76 (br, 1H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (m, 2H); $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI): 593 (MH^+).

[1244]

단계 2: 메탄설폰일 클로라이드 (29 μl , 0.72 mmol)을 디클로로메탄 (20 ml) 중 페닐메틸 4-(3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-1-히드록시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (213 mg, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민 (51 μl , 0.72 mmol)의 혼합물에 0°C 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히따뜻하게 했다. 8시간 동안 교반한 후, 이를 물 (20 ml), 그 다음 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25% 내지 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 4-(3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-1-[(메틸설폰일)옥시]-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (212 mg, 89% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.49 (dd, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.13 (br, 2H), 4.97 (br, 1H), 4.26 (br, 2H), 3.79 (br, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.77 (br, 2H), 2.25-2.04(m, 9H), 1.78 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.69 (br, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (m, 2H); $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 MS (EI): 671 (MH^+).

[1245]

단계 3: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (82 μl , 0.27 mmol)을 디클로로메탄 (20 ml) 중 페닐메틸 4-(3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-1-[(메틸설폰일)옥시]-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (183 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 수득한 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (2ml×20 ml), 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조하고, 그 다음, 여과하고 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25% 내지 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 4-[(1E,Z)-3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-3-옥소프로프-1-엔-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (147 mg, 94% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 575 (MH^+).

[1246]

단계 4: 에틸 아세테이트 (50 ml) 중 페닐메틸 4-[(1E,Z)-3-{6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-일}-3-옥소프로프-1-엔-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (107 mg, 0.19 mmol), 10% Pd/C (Degussa 타입, 110 mg), 및 아세트산 (23 μl , 0.37 mmol)의 혼합물을 1기압에서 18 시간 동안 수소화했다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(3-피페리딘-4-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트를 아세테이트 염 (91 mg, 97% 수율)으로서 얻었다. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 443 (MH^+).

[1247]

단계 5: 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (96 mg, 0.45 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(3-피페리딘-4-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도일}카바메이트 아세테이트 염 (91 mg, 0.18 mmol), 포름알데히드 (73 μl , 37% aq. 용액, 0.91 mmol) 및 아세트산 (55 μl , 0.92 mmol)의 혼합물에 실온에서 교반했다. 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (5 ml)을 첨가하고, 5 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3ml×20 ml)로 추출하고, 조합된

추출물을 물 (50 ml)로 세정하고, 그 다음, 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한다음, 농축하여 1,1-디메틸에틸 (8-{5-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-엔도-일)카바메이트 (68 mg, 82% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.99 (br, 1H), 4.63 (br, 2H), 3.78 (br, 1H), 3.53 (d, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (tr, 2H), 2.25-2.04 (m, 6H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (m, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 457 (MH^+).

[1248]

단계 6: 디옥산 (4 M, 1 ml) 중 1,1-디메틸에틸 (8-{5-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)카바메이트 (60 mg, 0.13 mmol), 메탄올 (1 ml) 및 수소 클로라이드의 혼합물을 60°C 에서 20분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 백색 고형물을 얻고, 이를 헥산으로 세정하고 건조하여 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 염 (51 mg, 39% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 MS (EI): 357 (MH^+).

[1249]

단계 7: N,N-디이소프로필에틸아민 (101 μl , 0.66 mmol)을 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트 (53 mg, 0.14 mmol), 및 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) (31 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 염 (51 mg, 0.13 mmol)의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 메탄올(1.5 ml)로 희석하고, 분취 역상 HPLC (암모늄 아세테이트 완충된수성 아세토니트릴 용리액)로 정제하여 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드를 아세테이트 염, (54 mg, 66% 수율)으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.65 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.57, (Br, 2H), 3.89 (tr, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.87 (tr, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (tr, 2H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.91 (br, 1H), 1.88 (br, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.58 (q, 4H), 1.38 (br, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 573 (MH^+).

[1250]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(21B)-(21H)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1251]

(21B): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-히드록시-4-메틸펜타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 2-메틸프로판알을 사용하고 단계 2 내지 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.60, (Br, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.95 (d, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.93 (br, 1H), 1.89 (br, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.90 (d, 6H), 0.49 (m, 2H), 0.20 (m, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 534 (MH^+).

[1252]

(21C): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-페닐프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 벤즈알데히드를 사용하고 단계 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.59, (Br, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.93 (tr, 1H), 3.15 (tr, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.92 (tr, 2H), 2.18-2.11 (m, 6H), 1.93 (br, 1H), 1.90 (br, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.07 (m,

1H), 0.51 (m, 2H), 0.22 (m, 2H); C₃₃H₃₇N₅O₃ 에 대한 MS (EI): 552 (MH⁺).

[1253] (21D): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-히드록시-3-페닐프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 벤즈알데히드를 사용하고 단계 2 내지 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₄-메탄올): 8.64 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.60, (br, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.18-2.09 (m, 6H), 1.93 (br, 1H), 1.90 (br, 1H), 1.86 (br, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); C₃₃H₃₇N₅O₄ 에 대한 MS (EI): 568 (MH⁺).

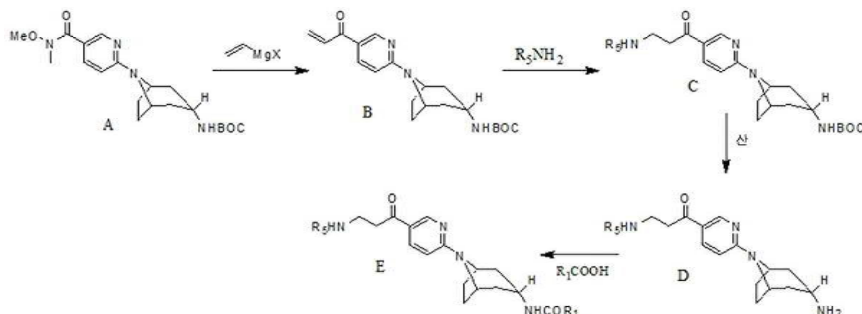
[1254] (21E): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(4-메틸펜타노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 2-메틸프로판알을 사용하고 단계 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₄-메탄올): 8.67 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.60, (br, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.18-2.05 (m, 7H), 1.93 (br, 1H), 1.90 (br, 1H), 1.59-1.46 (m, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.49 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); C₃₀H₃₉N₅O₃ 에 대한 MS (EI): 518 (MH⁺).

[1255] (21F): N4-{8-[5-(3-시클로헥실프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2-[(시클로프로필메틸)아미노]벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 시클로헥산카르보알데히드를 사용하고 단계 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₄-메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61, (br, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.01 (d, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.12-2.10 (m, 6H), 1.95 (br, 1H), 1.91 (br, 1H), 1.76-1.59 (m, 5H), 1.51 (q, 2H), 1.05 (m, 5H), 0.87 (d, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.23 (m, 2H); C₃₃H₄₃N₅O₃ 에 대한 MS (EI): 558 (MH⁺).

[1256] (21G): 5-[(1-에틸프로필)아미노]-2-메틸-N-(8-{5-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노일]피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 7 에서 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산 (시약 제조 42 에 따라 제조됨)을 사용하여 실시예 21의 방법에 따라 히드로클로라이드 염으로서 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): 8.56 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.88-4.81 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.53-2.16 (m, 9H), 2.06 (d, 2H), 1.88-1.61 (m, 7H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.01 (t, 6H); C₃₅H₅₀N₆O₃ 에 대한 MS (EI): 604 (MH⁺).

[1257] (21H): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-피페리딘-4-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 1 에서 페닐메틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 단계 5를 생략하여 실시예 21의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.65 (s, 1H), 8.33-8.29 (s, 1H), 8.26-8.19 (d, 1H), 7.68-7.63 (d, 1H), 7.10-7.03 (d, 1H), 6.97-6.92 (d, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.11-3.07 (d, 2H), 3.05-2.92 (m, 4H), 2.35-2.19 (m, 6H), 2.14-2.07 (d, 2H), 2.05-1.96 (d, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H), 0.11-0.08 (m, 1H). C₃₂H₄₂N₆O₃ 에 대한 MS (EI): 559 (MH⁺).

[1258] 합성 반응식 22:



[1259]

[1260] 반응식 22 은 일반적으로 실시예22 에 열거된 모든 화합물(들)을 기재하고 있고, 여기서 R₅ 및 R₁ 는 본 명세서에서 정의한바와 같다.

[1261] 반응식 22 에서, 적당한 그리냐드(Grignard) 시약, 예컨대 비닐 마그네슘 브로마이드를 적당한 반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하고 화합물 (B)를 형성한다. 화합물(B)에 적당한 반응 조건 하에서R₅NH₂을 첨가하여 화합물 (C)를 형성한다. 화합물 (C) 를, 디클로로메탄 중 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 탈보호하여 화합물 (D)를 형성한다. 화합물(D) 에 적당한 반응 조건 하에서적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 R₁COOH을 첨가하고 농축하여 화합물 (E) 에서 아미드결합을 형성한다.

[1262] 실시예 22: 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드

[1263] 단계 1: 비닐 마그네슘 브로마이드 (테트라히드로푸란 중 1.0 M, 6.5 ml)의 용액을 테트라히드로푸란 (20 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-{[메틸(메틸옥시)아미노]카르보닐}피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (실시예 19의 단계 1 에 따라 합성됨) (0.5 g, 1.3 mmol) 의 용액에 0℃에서 첨가하고, 수득한 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (50 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 추출하고, 조합된추출물을 물 (50 ml), 그 다음 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 50% 내지 65% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 [8-(5-아크틸로일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (180 mg, 39% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.81 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.63 (b, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 6H), 1.78 (d, 2H), 1.45 (s, 9H); C₂₀H₂₇N₃O₃ 에 대한 MS (EI): 358 (MH⁺).

[1264] 단계 2: 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-아크틸로일피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (45 mg, 13 mmol)의 용액에 피페리딘 (13 μl, 13 mmol)을 첨가하고, 수득한혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (41 mg, 74% 수율)을 얻었다. C₂₅H₃₈N₄O₃ 에 대한 MS (EI): 443 (MH⁺).

[1265] 단계 3: 1:1 트리플루오로아세트산 디클로로메탄 (1 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (41 mg, 0.093 mmol)의 용액을 실온에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 헥산 (3×2 ml)으로 분쇄하고 진공에서 건조하여 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-3-피페리딘-1-일프로판-1-온을 트리플루오로아

세테이트 염 (42 mg, 100% 수율)로서 얻었다. $C_{20}H_{30}N_4O$ 에 대한 MS (EI): 343 (MH^+).

[1266] 단계 4: N,N-디이소프로필에틸아민 (192 μ l, 0.46 mmol)을 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (38 mg, 0.10 mmol), 및 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) (22 mg, 0.093 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-3-피페리딘-1-일프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 염 (42 mg, 0.093 mmol)의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 메탄올 (1.5 ml)로 희석하고, 분취 역상 HPLC (암모늄아세테이트 완충된 수성 아세트니트릴 용리액)으로 정제하여 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-피페리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드를 아세테이트 염 (4.6 mg, 12% 수율)로서 얻었다. 1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.54(d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.60 (br, 2H), 3.89 (tr, 1H), 3.07 (tr, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.84 (br, 3), 2.16-2.10 (m, 6H), 1.84 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.50(m, 2H), 1.07(m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.18 (m, 2H); $C_{32}H_{42}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 559 (MH^+).

[1267] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물 [(22B)-(22I)]을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1268] (22B): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(N,N-디메틸-베타-알라닐)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 디메틸아민을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.54(d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61 (br, 2H), 3.90 (tr, 1H), 3.43-3.38 (m, 4H), 2.98 (d, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.17-2.10 (m, 6H), 1.92 (m, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 에 대한 MS (EI): 519 (MH^+).

[1269] (22C): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(메틸옥시)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 메탄올을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61 (br, 2H), 3.90 (tr, 1H), 3.69 (tr, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (tr, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.21-2.02 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); $C_{28}H_{35}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 506 (MH^+).

[1270] (22D): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(에틸옥시)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일)벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 에탄올을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.81 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.93 (b, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.70 (br, 2H), 4.23 (q, 1H), 3.86 (tr, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.14 (tr, 2H), 3.07 (tr, 2H), 2.39-2.23 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.20 (tr, 3H), 1.13 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); $C_{29}H_{37}N_5O_4$ 에 대한 MS (EI): 520 (MH^+).

[1271] (22E): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[N-(4-플루오로페닐)-베타-알라닐]피리딘-2-일}-8-아자비시클로

[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 4-플루오로아닐린을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.74 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63 (b, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.57 (br, 2H), 3.90 (tr, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.07 (tr, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.21-2.02 (m, 5H), 1.91 (m, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.29 (m, 2H); $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 585 (MH^+).

[1272]

(22F): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-모르폴린-4-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 모르폴린을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.67 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.60 (br, 2H), 3.90 (tr, 1H), 3.61 (tr, 4H), 3.05 (tr, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.71 (tr, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.22-2.04 (m, 6H), 1.91 (d, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 561 (MH^+).

[1273]

(22G): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.69 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.63 (br, 2H), 3.93 (tr, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.09 (tr, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.71 (tr, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 7H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.08 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.22 (m, 2H); $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 574 (MH^+).

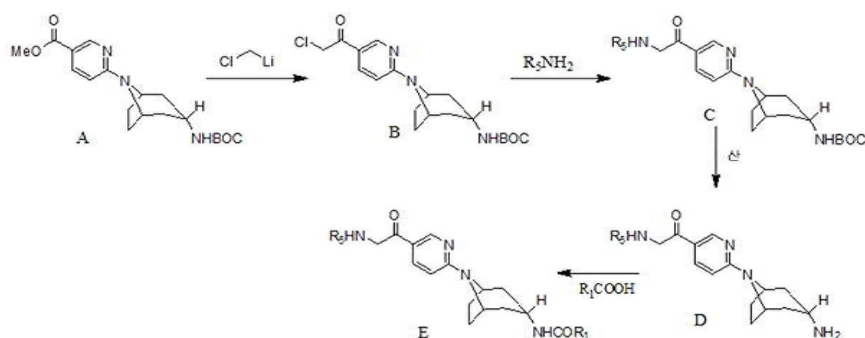
[1274]

(22H): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(3-피롤리딘-1-일프로파노일)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 피롤리딘을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.69 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.61 (br, 2H), 3.90 (tr, 1H), 3.06-2.97 (m, 6H), 2.71 (tr, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 6H), 1.82 (br, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 545 (MH^+).

[1275]

(22I): 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-(8-{5-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로파노일]피리딘-2-일}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드. 단계 2 에서 1-페닐피페라진을 사용하여 실시예 22의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400MHz, D_4 -메탄올): 8.80 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.72 (br, 2H), 4.00 (tr, 1H), 3.47-3.32 (m, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.32-2.15 (m, 6H), 2.02 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.29 (m, 2H); $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 636 (MH^+).

[1276] 합성 반응식 23:



[1277]

[1278] 반응식 23 은 일반적으로 실시예23 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서R₅ 및 R₁ 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[1279] 반응식 23 에서, 클로로아이오도메탄을 염기, 예컨대 리튬 디소프로필아미드와 함께 적당한 반응 조건 하에서 화합물 (A) 에 첨가하고 화합물 (B)를 형성한다. 화합물B 에 적당한 반응 조건 하에서R₅NH₂을 첨가하여 화합물 (C)를 형성한다. 화합물 (C)를 디클로로메탄 중 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 탈보호하여 화합물 (D)를 형성한다. 화합물(D) 에 적당한 반응 조건 하에서적합한 커플링제, 예컨대HATU 와 함께 R₁COOH를 첨가하고 농축 하여 화합물 (E) 에서 아마이드결합을 형성한다.

[1280] 실시예 23: 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(피페리딘-1-일아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드.

[1281] 단계1: 리튬 디소프로필아미드 (0.36 ml, 테트라히드로푸란 중 2.0 M, 0.72 mmol)의 용액을테트라히드로푸란 (2 ml) 중 메틸 6-[3-엔도-({(1,1-디메틸에틸)옥시}카르보닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 1의 방법에 따라 합성됨) (52 mg, 0.14 mmol) 및 클로로아이오도메탄 (42 μl, 0.56 mmol)의 혼합물에 -78℃에서 적가했다. 10분 동안 교반후후, 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트 (3×10 ml)로 추출하고, 조합된 추출물을 물 (15 ml), 그 다음, 염수 (15 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25% 내지 65% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(클로로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (45 mg, 82% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (br, 1H), 2.27-2.04 (m, 6H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); C₁₉H₂₆ClNO₃ 에 대한 MS (EI): 380 (MH⁺).

[1282] 단계 2: 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 {8-[5-(클로로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (44 mg, 0.12 mmol)의 용액에 피페리딘 (13 μl, 13 mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 희석하고, 물 (10 ml), 그 다음, 염수 (10 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조했다. 유기 용액을 여과하고, 농축한다음, 진공에서 건조하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(피페리딘-1-일아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (50 mg, 100% 수율)을 얻었다. C₂₄H₃₆N₄O₃ 에 대한 MS (EI): 429 (MH⁺).

[1283] 단계 3: 1:1 트리플루오로아세트산:디클로로메탄 (1 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(피페리딘-1-일아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 헥산 (3×2 ml) 으로 분획한 다음, 진공에서 건조하여 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-2-피페리딘-1-일에메탄올을 트리플루오로아세테이트

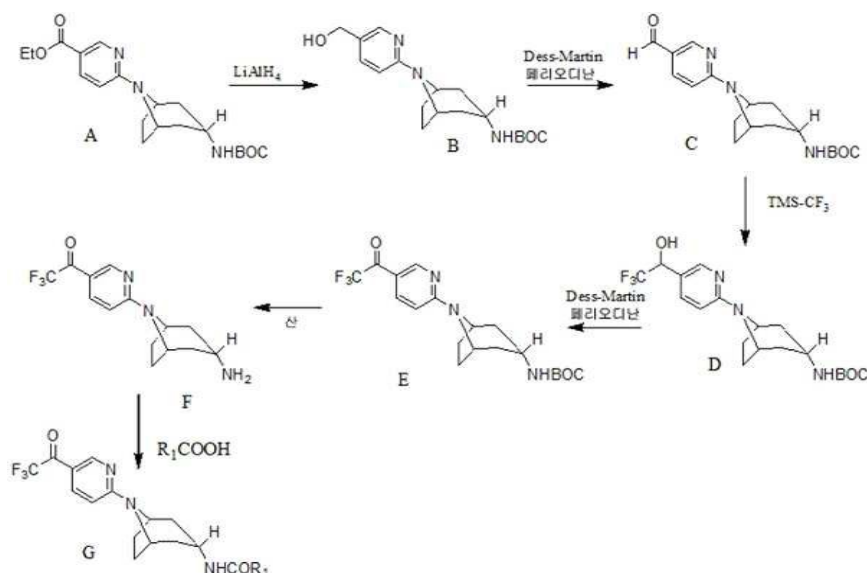
염 (51 mg, 99% 수율)으로서 얻었다. $C_{19}H_{28}N_4O$ 에 대한 MS (EI): 329 (MH^+).

[1284]

단계 4: N,N-디이소프로필에틸아민 (78 μ l, 0.58 mmol)을 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (47 mg, 0.12 mmol), 및 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) (22 mg, 0.093 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-2-피페리딘-1-일에메타논 트리플루오로아세테이트 염 (42 mg, 0.093 mmol)의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 메탄올(1.5 ml)로 희석하고, 분취 역상 HPLC (암모늄 아세테이트 완충된수성 아세토니트릴 용리액)로 정제하여 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(피페리딘-1-일아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드를 as 아세테이트 염 (24.4 mg, 39% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 8.69 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.55 (br, 2H), 3.90 (br, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.45.

[1285]

합성 반응식 24:



[1286]

[1287]

반응식 24 은 일반적으로 실시예24 에 열거된 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서 R_1 은 본 명세서에 정의된바와 같다.

[1288]

반응식 24 에서, $LiAlH_4$ 를 적당한 반응 조건 하에서 화합물 (A)에 첨가하여 화합물 (B)를 형성한다. 화합물(B)는 1차 알코올의 알데히드로의 산화를경험하고, 적당한 산화제, 예컨대데스마틴(Dess-Martin) 피페리오디난으로 처리하여 화합물 (C)를 형성한다. 그 다음, $TMS-CF_3$ 를 적당한 반응 조건 하에서 화합물(C)에 첨가하여 화합물 (D)를 형성한다. 화합물 (D) 는 2차 알코올의 케톤의 산화를 경험하고, 적당한산화제, 예컨대 데스마틴(Dess-Martin) 피페리오디난으로 처리하여 화합물 (E)를 형성한다. 화합물 (E)를 산, 예컨대 HCl 으로 탈보호하여 화합물(F)를 형성한다. 화합물 (F)에 적당한 반응 조건 하에서 적합한커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 R_1COOH 를 첨가하오 농축하여 화합물(G) 에서 아미드 결합을 형성한다.

[1289]

실시예 24: 2-[(시클로프로필메틸)아미노]-N4-{8-[5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드.

[1290]

단계 1: THF (25 ml) 중 에틸 6-[3-엔도-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥

트-8-일]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 1 에서 합성됨) (1.47 g, 3.92 mmol)의 서스펜션에 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.96 μ l, THF 중 2M 용액, 3.92 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 물 (0.15 ml), 그 다음 15% 수성 수산화나트륨 (0.15 ml), 그 다음 물 (0.45 ml)의 첨가로 급랭시켰다. 0.5시간 동안 실온에서 교반한후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 농축했다. 실리카상 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 30:1 내지 15:1)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(히드록시메틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (0.72 g, 55% 수율)을 얻었다. $C_{18}H_{27}N_3O_3$ 에 대한 MS (EI): 334 (MH^+).

[1291]

단계 2: 디클로로메탄 (5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(히드록시메틸)피리딘-2-일]-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (105 mg, 0.31 mmol) 및 데스마틴(Dess-Martin) 피페리도디난 (147 mg, 0.35 mmol)의 서스펜션을 실온에서 90분 동안 교반했다. 나트륨 티오설페이트 (5 ml)의 10% 용액, 그 다음 포화 중탄산나트륨 (5 ml)을 첨가하고, 30분 동안 교반을 계속했다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2ml×20 ml)으로 추출했다. 조합된유기 층을 포화 중탄산나트륨 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 조 1,1-디메틸-에틸 [8-(5-포르밀피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (100 mg, 96% 수율)을 무색 폼(foam)으로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.76 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.08 (d, 2H), 1.80 (d, 2H).

[1292]

단계 3: DMF (1.5 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [8-(5-포르밀피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]카바메이트 (72 mg, 0.22 mmol)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (154 mg, 1.09 mmol) 및 탄산세슘 (85 mg, 0.26 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 에틸 아세테이트 (30 ml)을 첨가하고, 혼합물을 물 (3ml×10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다. 실리카상 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 95:5)를 수행하여 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (45 mg, 52% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.45 (s, 9H); $C_{19}H_{26}F_3N_3O_3$ 에 대한 MS (EI): 402 (MH^+).

[1293]

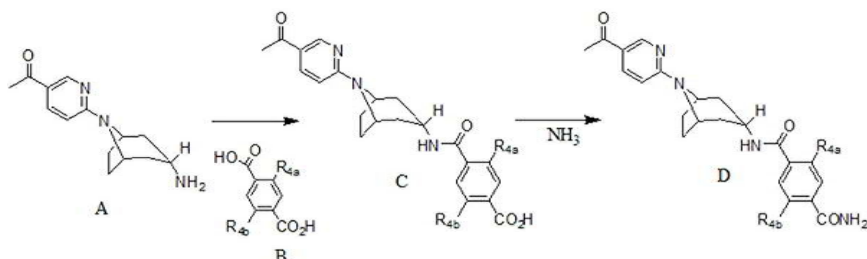
단계 4: 디클로로메탄 (2 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸)-피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (41 mg, 0.10 mmol) 및 데스마틴(Dess-Martin) 피페리도디난 (52 mg, 0.12 mmol)의 서스펜션을 실온에서 3.5시간 동안 교반했다. 나트륨 티오설페이트 (2 ml)의 10% 용액, 그 다음 포화 중탄산나트륨 (2 ml)을 첨가하고, 30분 동안 교반을 계속했다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2ml×10 ml)로 추출했다. 조합된유기 층을 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 조 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (40 mg, 98% 수율)을 무색 물질로서 얻었다. $C_{19}H_{24}F_3N_3O_3$ 에 대한 MS (EI): 400 (MH^+).

[1294]

단계 5: 메탄올 (2 ml) 중 1,1-디메틸에틸 {8-[5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}카바메이트 (38 g, 0.10 mmol)의 용액에 디옥산 (2 ml) 중 4N 수소 클로라이드의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 진공에서 건조했다. 잔류물에 4-(아미노카르보닐)-3-[(시클로프로필메틸)-아미노]-벤조산 (시약 제조 39 에 따라 합성됨) (23 mg, 0.10 mmol), HATU (38 mg, 0.10 mmol), DMF (1 ml), 및 디이소프로필-에틸-아민 (76 mg, 0.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 분취 HPLC (0.1% 암모늄 아세테이트 완충된수성 아세토니트릴 이동상)로 정제하여 2-[(시클로프로필-메틸)아미노]-N4-{8-[5-(트리플루오로아세틸)피리딘-2-일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일}벤젠-1,4-디카르복사미드 (18 mg, 37% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.77 (s, 1H),

8.26 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.06 (m, 6H), 1.11 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); $C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$ 에 대한 MS (EI): 516 (MH^+).

[1295] 합성 반응식 25:



[1296]

[1297] 반응식 25 은 일반적으로 실시예25에 열거되어 있는 모든 화합물(들)의 합성을 기재하고 있고, 여기서, R_{4a} 및 R_{4b} 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[1298] 반응식 25 에서, 화합물 (B)를 적합한 커플링제, 예컨대 HATU 와 함께 화합물 (A)에 첨가하고, 농축하여 화합물 (C) 에서 아미드 결합을형성한다. 이 반응식은, R_{4a} 및 R_{4b} 가 동일할 때 적용가능하다. 화합물 (C)에 적당한반응 조건 하에서 NH_3 (g)을 첨가하여 화합물 (D)를 형성한다.

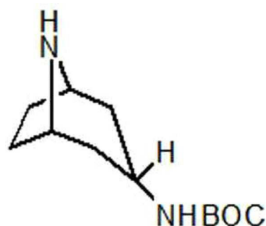
[1299] 실시예 25: N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드.

[1300] 단계 1: 2,5-디메틸테레프탈산 (200 mg, 1.03 mmol)을 DMF (5 ml) 및 HATU (392 mg, 1.03 mmol)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반했다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.7 ml, 3.99 mmol)을 첨가하고, 5분 후, 1-[6-(3-엔도-아미노-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일)피리딘-3-일]-에메탄논 (실시예19의 단계 3 에서 제조됨) (250 mg, 1.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, HATU (392 mg, 1.03 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.2 ml, 1.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반했다. 암모니아 가스로 상기 용액에거품을 일으키고, 증점된침전물을 형성했다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 농축했다. 잔류물을 1 N 수성 염산 (~ 2ml) 및 DMSO 로 처리했다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과로 수집한 다음, 역상 HPLC 로 추가 정제했다. 순수한 분획을 조합하고 농축하여 수성 잔류물을 얻었다. 수성 잔류물을 중탄산나트륨으로 염기성화하고, 에틸 아세테이트 (2x)로 추출했다. 조합된 유기 부분을황산마그네슘 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 N-[8-(5-아세틸피리딘-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔도-일]-2,5-디메틸벤젠-1,4-디카르복사미드 (77 mg, 0.183 mmol, 18% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.74 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.87 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 4H), 1.89 (d, 2H); $C_{24}H_{28}N_4O_3$ 에 대한 MS (EI): 421 (MH^+).

[1301] 시약 제조:

[1302] 상기 실시예를 참조로 한 하기 시약을 다음과 같이 제조했다. 하기의 시약 번호는 상기 실시예에서 참조된 시약 번호에해당한다.

[1303] 시약 제조 1: *tert*-부틸 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트:



[1304]

[1305] 단계 1: 5 L 둥근바닥 플라스크에 8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-아민 (432 g, 3.1 mol), 2 L의 건조 1,4-디옥산, 675 mL의 탈이온수 및 468 g의 건조 트리에틸아민을 첨가했다. 디-*tert*-부틸 중탄산염 (1.2 L의 디옥산 중 용액)의 용액에 실온에서 16시간에 걸쳐 교반 용액에 적가했다. 반응 혼합물을 농축하고, 수득한 잔류물을 2.5 L의 메틸렌 클로라이드에 현탁시켰다. 그 다음, 1 L의 물로 2회 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 휘발성 유기물을 회전 증발로 제거하여 617 g (83%)의 *tert*-부틸 8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일-카바메이트를 얻었다(용점: 79-81 °C).

[1306]

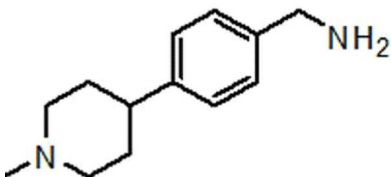
단계 2: 5 L 둥근바닥 플라스크에 480 g (2.0 mol)의 *tert*-부틸 8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트, 2 L의 톨루엔, 및 69 g (0.5 mol)의 탄산칼륨을 첨가했다. 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트 (347 mL, 2.4 mol)을 실온에서 6시간에 걸쳐 적가하고, 반응물을 환류 온도에서 8시간 동안 가열했다. 용액을 실온으로 냉각한후, 1.2 L의 물을 반응 용액에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 1 L의 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 흐린 오일을 얻었다. 오일을 700 mL의 3:2 에틸 에테르/헥산 용액으로 분쇄하여 여과로 수집한 280 g (용점: 131-135 °C)의 2,2,2-트리클로로에틸 3-엔도-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 얻었다. 모액을 농축하고, 추가 분쇄하여 Troc 보호된디아민의 덜 순수한 샘플을 얻었다 (129 g, mp 116-118°C).

[1307]

단계 3: 5 L 둥근바닥 플라스크에 360 g (0.9 mol)의 2,2,2-트리클로로에틸 3-엔도-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트, 2.8 L의 메탄올 및 675 g (12.6 mol)의 암모늄클로라이드를 첨가했다. 용액을 가열, 환류하고 387 g (7.5 mol)의 아연 분진을 0.5시간에 걸쳐 소량씩 세심하게 첨가했다. 아연 분진의 첨가 완수시, 반응물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각했다. 반응물을 Celite 545의 박층 패드를 통해 여과하고, 메탄올을 회전 증발로 제거했다. 수득한 고형물을 800 mL의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 600 mL의 농축 암모늄 히드록시드와 함께 0.5시간 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 600 mL의 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 오일을 얻었다. 잔류물을 200 mL의 메틸렌 클로라이드 및 1 L의 에틸 에테르에 용해시킨 다음, 여과했다. 수득한 용액을 0°C로 냉각하고, 디옥산 중 215 mL의 4N 수소 클로라이드를 0.5시간에 걸쳐 서서히 첨가하고, 반응 용액 온도를 0°C 근처에서 확실히 유지했다. 첨가 완결 후, 200 mL의 메틸렌 클로라이드 및 1.4 L의 에틸 에테르를 냉각된 용액에 첨가하고, 옅은 백색 침전물을 형성했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하여 173 g (85%)의 *tert*-부틸 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-일카바메이트 히드로클로라이드 염을 얻었다.

[1308]

시약 제조 2: 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤질아민:



[1309]

[1310] 단계 1: 디클로로메탄 및 메탄올 (2:1, 6 mL)의 혼합물 중 4-피페리딘-4-일벤즈아미드 (200 mg, 1.00 mmol), 37% 수성 포름알데히드 (162 µL, 2.00 mmol), 및 아세트산 (86 µL, 1.5 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡실보로하이드라이드 (318 mg, 1.5 mmol)을 15분에 걸쳐 나누어서 첨가하고, 2시간에 걸쳐 실온에서 교반을 계속했다. 그

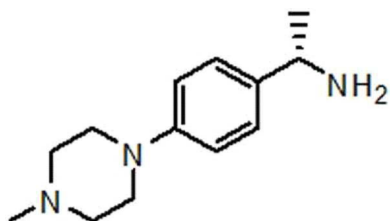
다음, 반응물을 물로 급랭시키고, 2N 수성 수산화나트륨으로 pH 9 로 조정한다. 다음, 디클로로메탄 (2회 50 ml) 으로 추출한다. 유기 추출물을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드 (190 mg, 87 %)를 얻었다. $C_{13}H_{18}N_2O$ 에 대한 MS (EI): 218 (MH^+).

[1311]

단계 2: 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드 (190 mg, 0.87 mmol)의 빙냉 용액에 테트라히드로푸란 (1.79 ml, 1.79 mmol) 중 1.0M 리튬 알루미늄 하이드라이드를 첨가하고 밤새 실온에서 교반을 계속했다. 반응 혼합물을, 가수 발생이 멈출 때까지 황산나트륨 데카하이드레이트를 첨가하여 급랭시켰다. 서스펜션을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 및 클로로포름 (2:1, 50ml)의 혼합물로 세정하고, 여과물을 농축하여 4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤질아민 (130 mg, 71%)를 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.23 (dd, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.83 (m, 4H).

[1312]

시약 제조 3: (S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸아민:



[1313]

[1314]

단계 1: 디클로로메탄 (80 ml) 중 (1S)-1-(4-브로모페닐)에틸아민 (10g, 50 mmol) 및 디-tert-부틸 중탄산염 (13 g, 60 mmol) 의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 고형 잔류물을 얻은 다음, 이를 디에틸 에테르 (100 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 헥산 (100 ml)로 희석하고, 고형물을 여과로 분리한다. 헥산으로 세정하고 건조하여 14.4 g, 48 mmol (96%)의 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.46-7.42 (m, 2H), 7.19-1.76 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 1.43-1.39 (m, 12H). $C_{13}H_{18}BrNO_2$ 에 대한 MS (EI): 301 (MH^+).

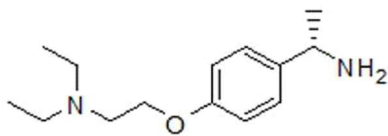
[1315]

단계 2: 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 (120 ml) 중 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트 (14.4 g, 48 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.6 g, 4.8 mmol), N-N-메틸피페라진 (22 ml, 200 mmol), BINAP (1.4 g, 4.8 mmol) 및 3염기 칼륨 포스페이트의 혼합물을 15시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각시, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석했다. 유기 혼합물을 1 N 수성 염산 (3회 100 ml)로 추출했다. 조합된 수성 부분의 pH를 10 으로 조정한다. 에틸 아세테이트 (3회 100 ml)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한 갈색 잔류물을 얻었다. 에틸 아세테이트 중 0-20% 메탄올로 용리하고, 정제된분획을 풀(pool)하고 농축하여 12.9g, 40.5 mmol (84%)의 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}카바메이트를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.16 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (d, 3H). $C_{18}H_{29}N_3O_2$ 에 대한 MS (EI): 320 (MH^+).

[1316]

단계 3: 메탄올 (5 ml) 중 디옥산(5 ml) 중의 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸}카바메이트 (2g, 6.3 mmol) 및 4N 수소 클로라이드의 용액을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 벤젠으로부터 회전 증발하고, 진공에서 추가 건조하여 1.7 g, 5.9 mmol (95%)의 (S)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸아민 디히드로클로라이드를 얻었다. $C_{13}H_{21}N_3$ 에 대한 MS (EI): 220 (MH^+).

[1317] 시약 제조 4: (S)-2-[4-(1-아미노에틸)페녹시]-N,N-디에틸에틸아민:



[1318]

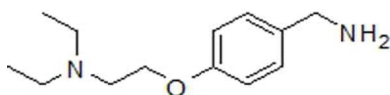
[1319] 단계 1: 디클로로메탄 (30 ml) 중 (S)-1-(4-메톡시페닐)에탄아민 (3.10 g, 20.5 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 디클로로메탄 (15 ml) 중 보론 트리브로마이드 (3.88 ml, 41 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 용액을 0 °C로 냉각하고, 물 (15 ml), 그 다음, 포화 수성 탄산나트륨을 첨가하여 pH 8로 만들었다. 혼합물을 회전 증발로 부분 농축하고, 그 다음, 테트라히드로푸란 (50 ml), 그 다음 di-tert-부틸 중탄산염 (4.47 g, 20.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2회 150 ml)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산:에틸 아세테이트 4:1 내지 3:1을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-히드록시페닐)에틸]카바메이트 (2.90 g, 60% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.10 (br s, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.91-4.51 (m, 2H), 1.56-1.25 (m, 12H).

[1320] 단계 2: 디메틸포름아미드 (25ml) 중 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-히드록시페닐)에틸]카바메이트 (2.90 g, 12.2 mmol)의 용액에 탄산세슘 (11.9 g, 36.6 mmol) 및 2-브로모-N,N-디에틸아민 히드로브로마이드 (3.18 g, 12.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 ml) 및 물 (75ml) 사이에서 분할하고, 유기 상을 1M 수성 수산화나트륨 (50 ml), 5% 수성 리튬 클로라이드 (50ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-([2-(디에틸아미노)에틸]옥시)페닐)에틸]카바메이트 (0.920 g, 22% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. C₁₉H₃₂N₂O₃에 대한 MS (EI): 337 (MH⁺).

[1321] 단계 3: 디옥산 (5 ml) 및 메탄올 (5 ml) 중 4N 수소 클로라이드 중의 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(4-([2-(디에틸아미노)에틸]옥시)페닐)에틸]카바메이트 (0.912 g, 2.7 mmol)의 용액을 2분 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하여 (S)-2-[4-(1-아미노에틸)페녹시]-N,N-디에틸에틸아민을 히드로클로라이드 염 (0.830 g, 99% 수율)으로서 얻었다. C₁₄H₂₄N₂O에 대한 MS (EI): 237 (MH⁺).

[1322] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

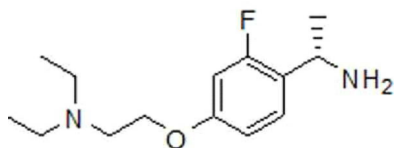
[1323] 2-[4-(아미노메틸)페녹시]-N,N-디에틸에틸아민:



[1324]

[1325] 단계 1에서 4-(아미노메틸)페놀을 사용하여 시약 제조 4의 방법에 따라 합성했다. ¹H NMR (CD₃OD): 7.45 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 1.39-1.36 (m, 6H). C₁₃H₂₂N₂O에 대한 MS (EI): 223.

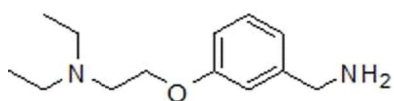
[1326] (S)-2-[4-(1-아미노에틸)-3-플루오로페녹시]-N,N-디에틸에틸아민:



[1327]

[1328] 단계 1 에서 (S)-4-(1-아미노에틸)-3-플루오로페놀을 사용하여 시약 제조 4의 방법에 따라 합성했다. $C_{14}H_{23}FN_2O$ 에 대한 MS (EI): 255 (MH^+).

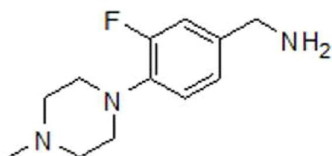
[1329] 2-[3-(아미노메틸)페녹시]-N,N-디에틸에틸아민:



[1330]

[1331] 단계 1 에서 3-(아미노메틸)페놀을 사용하여 시약 제조 4의 방법에 따라 합성했다. 1H NMR($DMSO-d_6$): 6.05 (t, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.75-5.72 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.28-2.01 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 10H). $C_{13}H_{22}N_2O$ 에 대한 MS (EI): 223.

[1332] 시약 제조 5: [3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤질아민:



[1333]

[1334] 단계 1: 메탄올 (12 ml) 중 4-브로모-3-플루오로벤조산 (2.00 g, 9.13 mmol)에 황산 (500 μl)을 첨가하고, 80 $^{\circ}C$ 로 18시간 동안 가열한다음, 실온으로 냉각하고, 농축했다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 (2.07 g, 97%)의 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.80-7.73 (m, 3H), 3.91 (s, 3H). $C_8H_6BrFO_2$ 에 대한 MS (EI): 234 (MH^+).

[1335] 단계 2: 톨루엔 (15 ml) 중 1-메틸피페라진 (980 μl , 8.80 mmol)에 트리스(디벤질리덴 아세톤)디팔라듐 (201 mg, 0.22 mmol), BINAP (550 mg, 0.88 mmol), 및 탄산세슘 (4.30 g, 13.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트 (2.05 g, 8.80 mmol)를 첨가하고, 그 후, 온도를 105 $^{\circ}C$ 로 상승시키고, 추가 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고 수득한 여과물을 진공에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 잔류물을, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획을 농축하여 (1.80 g, 81%)의 메틸 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조에이트를 무색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78-7.73 (d, 1H), 7.64-7.59 (d, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.65-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). $C_{13}H_{17}FN_2O_2$ 에 대한 MS (EI): 253 (MH^+).

[1336] 단계 3: 메탄올 (40 ml) 중 메틸 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조에이트 (1.80 g, 7.13 mmol)에 1 M 수

산화나트륨 (25 ml, 25.0 mmol)을 첨가했다. 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 이 시점에서 혼합물을 농축했다. 잔류물을 물 (10 ml)로 희석하고, pH 를, 1 N 염산으로 6 으로 조정했다. 수득한 침전물을 여과로수집하고, 진공에서 건조하여 (733 mg, 43%)의 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.73-7.68 (d, 1H), 7.62-7.57 (d, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). C₁₂H₁₅FN₂O₂ 에 대한 MS (EI): 239 (MH⁺).

[1337]

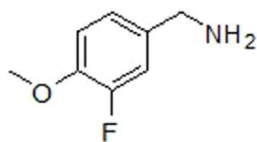
단계 4: THF (10 ml) 중 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (250 mg, 1.05 mmol)에 트리에틸아민 (221 μl, 1.58 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 (145 μl, 1.10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이때, 농축 수성 암모니아 (3 ml)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 부피를 진공에서 감소시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서건조하고, 여과한 다음, 농축하여 (30.0 mg, 12%)의 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. C₁₂H₁₆FN₃O 에 대한 MS (EI): 238 (MH⁺).

[1338]

단계 5: THF (10 ml) 중 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 (300 mg, 1.33 mmol)에 나트륨 보로히드라이드 (252 mg, 6.67 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 보론 트리플루오라이드 레이트 (2.28 ml, 8.65 mmol)를 5분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 혼합물을 냉각하고, 1 N 수성 염산으로 급랭시킨 다음, THF를 회전 증발로 제거했다. 혼합물을 물 (10 ml)로 희석하고, pH를 1 N 수산화나트륨으로 10 으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 농축하여 (221 mg, 75%)의 [3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤질아민을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.23-7.11 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H). C₁₂H₁₈FN₃ 에 대한 MS (EI): 224 (MH⁺).

[1339]

시약 제조 6: 3-플루오로-4-메톡시벤질아민:



[1340]

[1341]

단계 1: 디메틸포름아미드 (7 ml) 중 3-플루오로-4-히드록시벤조산 (500 mg, 3.2 mmol), 탄산세슘 (3.1 g, 9.6 mmol) 및 아이오도메탄 (440 μl, 7.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% 수성 리튬 클로라이드, 1 N 수성 수산화나트륨, 염수로세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 534 mg, 2.9 mmol (92%)의 메틸 3-플루오로-4-(메톡시)벤조에이트를 얻었다. C₉H₉FO₃ 에 대한 MS (EI): 185 (MH⁺).

[1342]

단계 2: 35% 수성 수산화칼륨:메탄올(1:4, 10 ml) 중 메틸 3-플루오로-4-(메톡시)벤조에이트 (534 mg, 2.9 mmol)의 용액을 1시간 동안 환류, 교반했다. 용액을 실온으로 냉각하고, 메탄올을 증발시켰다. 수성 부분의 pH 를, 농축 염산으로 2 로 했다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하여 400 mg, 2.4 mmol (83%)의 3-플루오로-4-메톡시벤조산을 얻었다. C₈H₇FO₃ 에 대한 MS (EI): 169 (M-H).

[1343]

단계 3: 0℃로 냉각된 테트라히드로푸란 (10 ml) 중 3-플루오로-4-메톡시벤조산 (400 mg, 2.4 mmol) 및 트리에틸아민 (560 μl, 3.5 mmol)의 용액에 이소부틸클로로포르메이트 (320 μl, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0

℃에서 1시간 동안 교반했다. 용액을 실온으로 따뜻하게 하고, 암모니아 가스로 포화시킨 다음, 15시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석한 다음, 20% 수성 시트르산, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 염수로 세정한다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 280mg, 1.7 mmol (70%)의 3-플루오로-4-(메틸옥시)벤즈아미드를 얻었다. $C_8H_8FNO_2$ 에 대한 MS (EI): 170 (MH^+).

[1344]

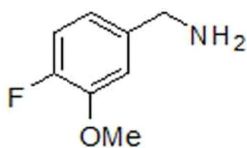
단계 4: 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 3-플루오로-4-(메틸옥시)벤즈아미드 (100 mg, 0.60 mmol)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (115 mg, 3.0 mmol)을 첨가하고, 그 다음 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 보론트리플루오라이드 레이트 (48% BF_3 ca., 475 μ l, 3.8 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 15시간 동안 환류, 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 회석했다. 유기 부분을 20% 수성 시트르산으로 추출했다. 수성 부분을 고형 중탄산나트륨으로 pH 8 로 만들고, 에틸 아세테이트로 여러 번 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여, 용리액으로서 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제된 황색 잔류물을 얻었다. 정제된 분획을 풀(pool)하고 농축하여 56 mg, 0.36 mmol (61%)의 3-플루오로-4-메톡시벤질아민을 무색 잔류물로서 얻었다. $C_8H_{10}FNO$ 에 대한 MS (EI): 156 (MH^+).

[1345]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 중간체 시약을 제조했다. 대안적인 개시 시약을 상업적으로 얻었다.

[1346]

4-플루오로-3-메톡시벤질아민:



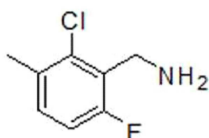
[1347]

[1348]

단계 1 및 2를 생략하고 단계 3 에서 2-플루오로-6-메톡시벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했다. $C_8H_{10}FNO$ 에 대한 MS (EI): 156 (MH^+).

[1349]

2-클로로-6-플루오로-3-메틸벤질아민:



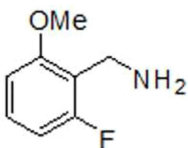
[1350]

[1351]

단계 1 및 2를 생략하고 단계 3 에서 2-클로로-6-플루오로-3-메틸벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했다. C_8H_9ClFN 에 대한 MS (EI): 178 (MH^+).

[1352]

2-플루오로-6-메톡시벤질아민:



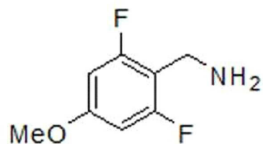
[1353]

[1354]

단계 1 및 2를 생략하고 단계 3 에서 2-플루오로-6-메톡시벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했

다. $C_8H_{10}FNO$ 에 대한 MS (EI): 156 (MH^+).

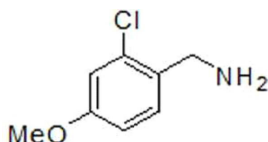
[1355] 2,6-디플루오로-4-메톡시벤질아민:



[1356]

[1357] 단계 1 및 2를 생략하고 단계 3 에서 2,6-디플루오로-4-메톡시벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했다. $C_8H_6F_2NO$ 에 대한 MS (EI): 174 (MH^+).

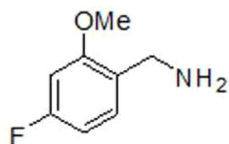
[1358] 2-클로로-4-메톡시벤질아민:



[1359]

[1360] 단계 1 에서 2-클로로-4-히드록시벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했다. C_8H_9ClNO 에 대한 MS (EI): 173 (MH^+).

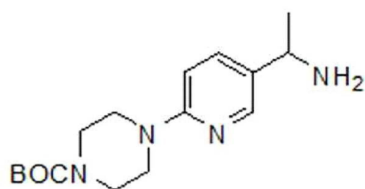
[1361] 4-플루오로-2-메톡시벤질아민:



[1362]

[1363] 단계 1 에서 4-플루오로-2-히드록시벤조산을 사용하여 시약 제조 6의 방법에 따라 제조했다. C_8H_9FNO 에 대한 MS (EI): 156 (MH^+).

[1364] 시약 제조 7: tert-부틸 4-(5-(1-아미노에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트:



[1365]

[1366] 단계 1: DME (15 ml) 중 에틸 6-클로로니코티네이트 (2.67 g, 14.4 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 13.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.5 ml, 20 mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 가열했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 10% 수성 시트르산으로 분할했다. 유기 층을 10% 수성 시트르산으로 2회, 그 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축한 다음, 100% 에틸 아세테이트에 대해 3:1 hexan:에틸 아세테이트를 사용하여 잔류물을 실리카겔 플래시크로마토그래피로 수행하여 tert-부틸 4-(5-(에톡시카르보닐)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.65 g)를 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.81 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (tr, 3H).

[1367]

단계 2: tert-부틸 4-(5-(에톡시카르보닐)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.65 g, 10.9 mmol)을 메탄올 (40 mL)에 포획시키고, 그 다음, 1M 수성 수산화나트륨 (15 mL) 및 THF (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열했다. 그 다음, 1M 수성 수산화나트륨 (10 mL)의 추가 부분을 첨가하고, 추가 2시간 가열을 계속했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 유기 용매를 제거했다. 수성 잔류물을 에틸 에테르로 분할하고 유기 층을 버렸다. 수성 상은 1M 수성 염산의 첨가에 의해 pH 5-6 으로 되었고, 백색 서스펜션을 얻었다. 고형물을 여과로 수집하고, 건조하여 6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)니코틴산 (2.0 g)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.57 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1368]

단계 3: 6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)니코틴산 (2.0 g, 6.5 mmol)을 DMF (10 mL)에 포획시킨 다음, HATU (2.48 g, 6.5 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.5 mL, 14.1 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (652 mg, 6.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 걸쳐 교반했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 분할한 다음, 유기 상을 물 (3x), 10% 수성 시트르산 (2x), 그 다음 0.5M 수성 수산화나트륨 및 염수로 세정했다. 유기 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축한 다음, 용리액으로서 에틸 에테르를 사용하여 실리카겔 플래시크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(5-(메톡시(메틸)카르바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.45 g)을 얻었다. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 351 (MH^+).

[1369]

단계 4: tert-부틸 4-(5-(메톡시(메틸)카르바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.45 g, 4.1 mmol)을 THF (20 mL)에 포획시키고, 용액을 0 °C로 질소 분위기 하에서 냉각했다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (에틸 에테르 중 3.0M, 3.5 mL)을 나누서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 다른 1.5 mL 알라코트 (aliquot)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 따뜻하게 했다. 그 다음, 용액을 에틸 에테르 및 물로 분할하고, 유기 상을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 메탄올 (25 mL)에 포획시킨 다음, 나트륨 보로히드라이드 고형물 (250 mg)을 10분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 추가 10분 동안 실온에서 교반한 다음, 농축했다. 잔류물을 에틸 에테르 및 물로 분할하고, 수성 상을 에틸 에틸 에테르 (2x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 4-(5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.48 g)를 얻었고, 이를 추가 정제없이 추후에 사용했다.

[1370]

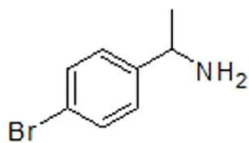
[1371]

단계 5: 단계 4에서 얻은 tert-부틸 4-(5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.48 g)을 DMF (10 mL)에 포획시킨 다음, 나트륨 아지드 (580 mg, 8.9 mmol), DPPA (1.6g, 5.7 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.72 μL , 4.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C로 12시간 동안 가열했다. 그 다음, 나트륨 아지드 및 DPPA의 추가 알리코트를 반응 혼합물에 첨가하고, 온도를 추가 12시간 동안 75°C로 상승시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 에테르 및 물로 분할했다. 유기 층을 물 (2x), 0.5M 수성 수산화나트륨 (2x), 그 다음, 10% 수성 시트르산으로 세정하고, pH를 1M 수성 염산으로 1로 만들었다. 유기 상을 버리고, 산성의 수성 상을, 고형 중탄산나트륨 및 50% 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH 7로 빠르게 염기성화했다. 중성의 수성 상을 에틸 에테르로 1회 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 4-(5-(1-아지도에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.21 g)를 얻었다.

[1372]

단계 6: 단계 5에서 얻은 tert-부틸 4-(5-(1-아지도에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.21 g)를, 1 기압의 수소에서 10% Pd/C (390 mg)의 존재에서 메탄올 (50 mL)에서 6시간 동안 수소화했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 농축하여 tert-부틸 4-(5-(1-아미노에틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g)를 얻었다.

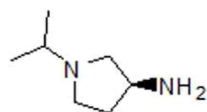
[1373] 시약 제조 8: 1-(4-브로모페닐)에틸아민:



[1374]

[1375] 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄올을 사용하여 실시예 12의 방법에 따라 합성했다. C_8H_9BrFN 에 대한 MS (EI): 219 (MH^+).

[1376] 시약 제조 9: (3S)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-일-아민:

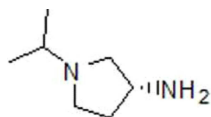


[1377]

[1378] 아세톤 (0.5 ml, 6.80 mmol) 중 1,1-디메틸에틸 (3S)-피롤리딘-3-일-카바메이트 (500 mg, 2.68 mmol)의 용액에 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 (1.50 g, 7.07 mmol)을 첨가했다. 15분 교반 후, 추가 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (750 mg, 3.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 에틸 아세테이트 (15 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 0.5 M 수성 수산화나트륨 용액 (10 ml) 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴 (15 ml)로 희석하고, 디옥산 (5 ml) 중 4 M 수소 클로라이드를 첨가했다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 40°C에서 교반한 다음, 농축하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 히드로클로라이드 염 (384 mg, 72.0%)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_4 -메탄올): 4.00-4.30 (m, 1H), 3.50-3.90 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.45 (d, 6H).

[1379] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

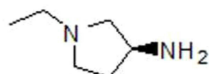
[1380] (3R)-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-3-아민:



[1381]

[1382] 1,1-디메틸에틸 (3R)-피롤리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_7H_{16}N_2$ 에 대한 MS (EI): 129 (MH^+).

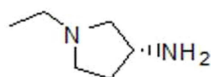
[1383] (3S)-1-에틸피롤리딘-3-아민:



[1384]

[1385] 아세트알데히드를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_6H_{14}N_2$ 에 대한 MS (EI): 115 (MH^+).

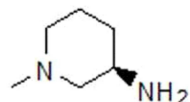
[1386] (3R)-1-에틸피롤리딘-3-아민:



[1387]

[1388] 아세트알데히드 및 1,1-디메틸에틸 (3R)-피롤리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_6H_{14}N_2$ 에 대한 MS (EI): 115 (MH^+).

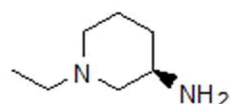
[1389] (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민:



[1390]

[1391] 수성 포름알데히드 및 1,1-디메틸에틸 (3R)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_6H_{14}N_2$ 에 대한 MS (EI): 115 (MH^+).

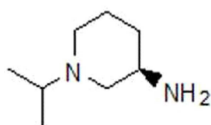
[1392] (3R)-1-에틸피페리딘-3-아민:



[1393]

[1394] 아세트알데히드 및 1,1-디메틸에틸 (3R)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_7H_{16}N_2$ 에 대한 MS (EI): 129 (MH^+).

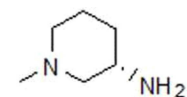
[1395] (3R)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-아민:



[1396]

[1397] 1,1-디메틸에틸 (3R)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_8H_{18}N_2$ 에 대한 MS (EI): 143 (MH^+).

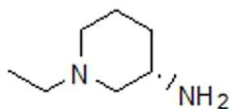
[1398] (3S)-1-메틸피페리딘-3-아민:



[1399]

[1400] 수성 포름알데히드 및 1,1-디메틸에틸 (3S)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_6H_{14}N_2$ 에 대한 MS (EI): 113 (M-H).

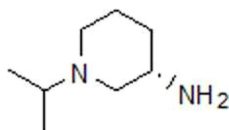
[1401] (3S)-1-에틸피페리딘-3-아민:



[1402]

[1403] 아세트알데히드 및 1,1-디메틸에틸 (3S)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_7H_{16}N_2$ 에 대한 MS (EI): 131 (MH^+).

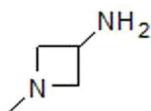
[1404] (3S)-1-(1-메틸에틸)피페리딘-3-아민:



[1405]

[1406] 1,1-디메틸에틸 (3S)-피페리딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_8H_{18}N_2$ 에 대한 MS (EI): 143 (MH^+).

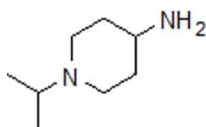
[1407] 1-메틸아제티딘-3-아민:



[1408]

[1409] 포름알데히드 및 1,1-디메틸에틸 아제티딘-3-일-카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다.

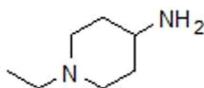
[1410] 1-(1-메틸에틸)피페리딘-4-아민:



[1411]

[1412] 아세톤 및 1,1-디메틸에틸 피페리딘-4-일카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_8H_{18}N_2$ 에 대한 MS (EI): 143 (MH^+).

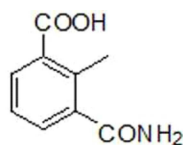
[1413] 1-에틸피페리딘-4-아민:



[1414]

[1415] 아세트알데히드 및 1,1-디메틸에틸 피페리딘-4-일카바메이트를 사용하여 시약 제조 9의 방법에 따라 합성했다. $C_7H_{16}N_2$ 에 대한 MS (EI): 131 (MH^+).

[1416] 시약 제조 10: 3-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산:

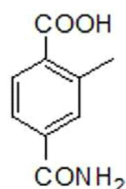


[1417]

[1418] 단계 1: 4 mL의 디메틸아민 중 메틸 3-브로모-2-메틸벤조에이트 (0.646 g, 2.8 mmol)의 용액에 Pd(OAc)₂ (0.5mol%), 탄산나트륨 (0.3 g, 2.8 mmol), K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O (0.262 g, 0.62 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120 °C로 가열하고, 이 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 수득한 슬러리를 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 물 (2×15 mL), 그 다음 5% 수성 암모늄 히드록시드 (1×15 mL)로 세정했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 메틸 3-시아노-2-메틸벤조에이트 (0.248 g, 50% 수율)을 얻었다(S. Weissman, D. Zewge, C. Chen; J. Org. Chem. 2005, 70, 1508-1510). ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.09(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.53(t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[1419] 단계 2: 3 mL의 t-부탄올 중 메틸 3-시아노-2-메틸벤조에이트 (0.111 g, 0.63 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (0.29 g, 5.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 6시간 동안 환류하고, 실온에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 회전 증발로 건조하고, 잔류물을 물에 용해시킨 다음, 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출했다. 수성 층을 농축 수성 염산으로 pH 1-2 로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (3×20 mL)로 추출했다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 3-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (86 mg)을 얻었다.

[1420] 시약 제조 11: 4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산:

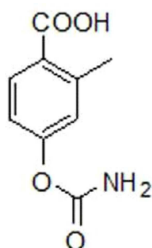


[1421]

[1422] 단계 1: 1 mL의 톨루엔 중 4-브로모-3-메틸벤조니트릴 (0.48 g, 2.43 mmol)의 용액에 -78 °C에서 톨루엔 중 1 mL의 2.6M n-BuLi를 첨가하고, 그 다음, 트라이아이스 (0.5g, 12.5 mmol)로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 한 다음, 물에 포획시키고, 에틸 아세테이트 (2×15 mL)로 추출했다. 수성 층을, 농축 수성 염산의 첨가로 pH 1-2 로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (3×15 mL). 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 4-시아노-2-메틸벤조산 (0.08g, 20% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.10 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 2.53 (s, 3H).

[1423] 단계 2: 2 mL의 t-부탄올 중 4-시아노-2-메틸벤조산 (0.071 g, 0.44 mmol)에 수산화칼륨 (0.13 g, 2.15 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 환류하고, 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물에 10 mL의 염수를 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×15 mL)로 추출했다. 수성 층을, 농축 수성 염산으로 pH 1-2 로 산성화하여 백색 침전물을 얻었다. 고형물을 여과로 수집하고, 물로 여러 번 세정하고 (3×15 mL), 진공에서 건조하여 4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (0.038 g, 49% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.10 (br s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[1424] 시약 제조 12: 4-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조산:



[1425]

[1426] 단계 1: 4-히드록시-2-메틸벤조산 (550 mg, 3.60 mmol), 벤질 클로라이드 (458 mg, 3.60 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (465 mg, 3.6 mmol)의 용액을 70℃에서 22시간 동안 교반했다. 포화 중탄산나트륨의 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 4-히드록시-2-메틸벤조에이트 (687 mg, 79%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 10.21-10.18 (br. s, 1H), 7.84-7.77 (d, 1H), 7.48-7.31 (m, 5H), 6.71-6.64 (br. s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). C₁₅H₁₄O₃에 대한 MS (EI): 243 (MH⁺).

[1427]

단계 2: 디클로로메탄 (8 ml) 중 페닐메틸 4-히드록시-2-메틸벤조에이트 (687 mg, 2.82 mmol)의 용액에 0℃에서 클로로설포닐 이소시아네이트 (1.20 g, 8.50 mmol)을 첨가했다. 반응물을 25℃로 따뜻하게 하고, 20시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 에틸 아세테이트에 포획시키고, 물로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 페닐메틸 4-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조에이트 (356 mg, 89%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 7.91-7.87 (d, 1H), 7.49-7.29 (m, 5H), 7.11-7.00 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). C₁₆H₁₅NO₄에 대한 MS (EI): 286 (MH⁺).

[1428]

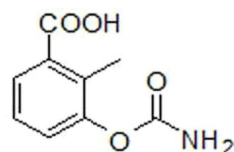
단계 3: 페닐메틸 4-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조에이트 (356 mg, 1.25 mmol), 5% Pd/C (50 mg) 및 에탄올 (10 ml)의 혼합물을, 10 psi 에서 파르(Parr) 장치를 사용하여 수소화했다. 수소화완수 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 수득한 4-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조산 (14 mg, 6%)을 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 12.86-12.69 (br. s, 1H), 7.87-7.81 (d, 1H), 7.34-7.27 (br. s, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 2.52 (s, 3H). C₉H₉NO₄에 대한 MS (EI): 196 (MH⁺).

[1429]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1430]

3-[(아미노카르보닐)옥시]-2-메틸벤조산:

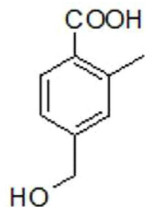


[1431]

[1432] 3-히드록시-2-메틸벤조산로 개시하여 시약 제조 12의 방법에 따라 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 12.87-12.70 (br. s, 1H), 7.65-7.60 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 3H), 7.00-6.93 (br. s, 1H), 2.30 (s, 3H). C₉H₉NO₄

에 대한 MS (EI): 196 (MH^+).

[1433] 시약 제조 13: 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조산:



[1434]

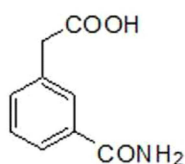
[1435] 단계 1: 무수 THF (90 ml) 에 현탁된 4-브로모-2-메틸 벤조산 (2.50 g, 11.6 mmol)에 $-78^{\circ}C$ 에서 n-부틸 리튬 (9.8 ml, hexan 중 2.5 M) 및 디메틸포름아미드 (2.0 ml)을 첨가했다. 반응물을 $-78^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반한 다음, $25^{\circ}C$ 로 따뜻하게 하고, 추가 시간 동안 반응시켰다. 반응물을 1 N 수성 염산으로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 1 N 수성 수산화나트륨으로 추출하고, 수성 층을 분리하고, pH를 1 N 수성 염산으로 조정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 수득한 조 4-포르밀-2-메틸벤조산 (900 mg, 47%)를 얻고, 이를 추가 정제없이 사용했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 10.02-10.00 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (s, 3H). $C_9H_8O_3$ 에 대한 MS (EI): 163 (M^-).

[1436]

단계 2: 메탄올 (5 ml) 중 4-포르밀-2-메틸벤조산 (75 mg, 0.46 mmol)에, 나트륨 보로히드라이드 (26 mg, 0.69 mmol)을 첨가했다. 용액을 $25^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, pH를 2 N 수성 염산으로 2 로 조정 한 다음, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 수득한 조 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조산 (37 mg, 76%)를 얻고, 이를 추가 정제없이 사용했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 12.73-12.68 (s, 1H), 7.82-7.77 (d, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.53-4.48 (d, 2H), 2.53-2.49 (s, 3H). $C_9H_{10}O_3$ 에 대한 MS (EI): 167 (MH^+).

[1437]

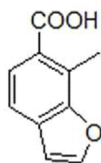
시약 제조 14: 2-[3-(아미노카르보닐)페닐]아세트산:



[1438]

[1439] 트리플루오로아세트산 (1 ml) 및 농축 황산 (0.5 ml)의 혼합물 중 3-시아노페닐아세트산 (0.2g, 1.24 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 수득한 고형물을 여과하고, 물로 세정하고 진공에서 건조하여 2-[3-(아미노카르보닐)페닐]아세트산 (0.167g, 75% 수율)을 얻었다. $C_9H_9NO_3$ 에 대한 MS (EI): 178 (M-H).

[1440] 시약 제조 15: 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실산:



[1441]

[1442] 단계 1: 메탄올 (20 ml) 중 3-히드록시-2-메틸벤조산 (5 g, 33 mmol) 및 황산 (500 μ l)의 용액을 15시간 동안 환류, 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 부분을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정한다음, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 (5.46 g, 100%)의 메틸 3-히드록시-2-메틸벤조에이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.71 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 166 (MH^+).

[1443]

단계 2: 디메틸포름아미드 (60 ml) 중 3-히드록시-2-메틸벤조에이트 (5.46 g, 33 mmol), 알릴 브로마이드 (4.33 ml, 50 mmol) 및 탄산세슘 (21.5 g, 66 mmol)의 혼합물을 60°C에서 2.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 부분을 5% 수성 리튬 클로라이드, 1 N 수성 수산화나트륨, 염수로세정한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 (6.85 g, 100%)의 메틸 2-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일옥시)벤조에이트를 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.33-7.30 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.35 (dd, 2H), 4.61 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 207 (MH^+).

[1444]

단계 3: 상기 메틸 2-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일옥시)벤조에이트를 180°C에서 1시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 용리액으로서 10-20% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 조합된 순수한 분획을 농축하고, 진공에서 건조하여 (1.64 g, 24%)의 메틸 3-히드록시-2-메틸-4-프로프-2-엔-1-일벤조에이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.62 (br s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.00-5.89 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.35 (3H). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 207 (MH^+).

[1445]

단계 4: 메탄올 (20 ml) 중 메틸 3-히드록시-2-메틸-4-프로프-2-엔-1-일벤조에이트 (1.64 g, 8.0 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각했다. 반응 온도를 -78°C 에서 유지하면서, 오존으로 30분 동안 반응 혼합물에 거품을 일으킨 다음, 디메틸설파이드 (5 ml)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 한 다음, 추가 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 디에틸에테르로 희석했다. 유기 부분을 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 (1.59 g, 90%)의 메틸 7-메틸-2-(메틸옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복실레이트를 황색 오일로서 얻었다. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 223 (MH^+).

[1446]

단계 5: 인산 (3 ml) 중 메틸 7-메틸-2-(메틸옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복실레이트의 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 100°C에서 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물 및 디에틸 에테르 사이에서 분할했다. 수성 부분을 디에틸 에테르로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을물로 3회 그리고 10% 수성 탄산칼륨으로 2회 세정했다. 염기성부분을 디에틸 에테르로 3회 추출하고, 조합된 유기 부분을염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 잔류물을 얻었고, 이를 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리하는 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획을 진공에서 농축하여 (371 mg, 54

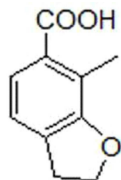
(%)의 메틸 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실레이트를 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.21-8.18 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 191 (MH^+).

[1447]

단계 6: 35% 수성 수산화칼륨/메탄올(1:3, 4mℓ) 중 메틸 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실레이트 (370 mg, 1.95 mmol)의 용액을 30분 동안 환류, 교반했다. 메탄올을 감압 하에서 제거하고, 수득한 수성 부분을 6N 수성 염산으로 pH 2 가 되게 했다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 (258 mg, 75%)의 7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실산을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.17 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.72 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 177 (MH^+).

[1448]

시약 제조 16: 7-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-카르복실산:



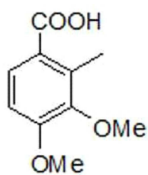
[1449]

[1450]

7-메틸-1-벤조푸란-6-카르복실산 (시약 제조 15 에서 합성됨) (0.050 g, 0.28 mmol)을 무수 에탄올(2.0 mℓ)에 용해시키고, 0.050 g의 팔라듐 (II) 히드록시드 (20%)을 첨가했다. 이 혼합물을, 파르(Parr) 수소첨가기를 사용하여 35 psi 수소 가스 하에서 3시간 동안 흔들었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-카르복실산 (0.049 g, 97% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 (broad s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

[1451]

시약 제조 17: 3,4-디메톡시-2-메틸벤조산:

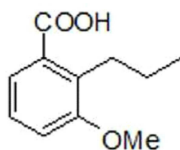


[1452]

[1453]

테트라히드로푸란 (1 ml) 중 마그네슘 조각(0.059 g, 2.40 mmol)의 혼합물에 테트라히드로푸란 (1 ml) 중 6-브로모-2,3-디메톡시 톨루엔 (0.660 g, 2.3 mmol)의 용액을 첨가했다. 메틸마그네슘 브로마이드를 첨가하여 반응을 개시하고, 용액을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 혼합물에 과량의 드라이아이스를 첨가했다. 첨가가 완료되었을 때, 물(2 ml)을 첨가한 다음, 1.5 M 염산을 첨가하여 pH 2 로 만들었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2×15 ml)로 추출하고, 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 3,4-디메톡시-2-메틸벤조산 (0.315 g, 70% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 195 (M-H).

[1454] 시약 제조 18: 3-(메틸옥시)-2-프로필벤조산:

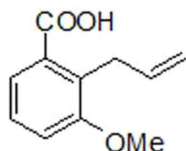


[1455]

[1456] 단계 1: DMF (100 ml) 중 메틸 3-히드록시-2-프로프-2-엔-1-일벤조에이트 (10.3 g, 53.6 mmol, M.A. Eissenstat et al., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3094-3105) 및 탄산세슘 (26.2 g, 80.4 mmol)에 메틸 이오다이드 (15.2 g, 102.2 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 ml) 및 물 (100 ml) 사이에서 분할했다. 층을 분리하고, 유기 층을 5% 리튬 클로라이드 (2×100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 메틸 3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일벤조에이트 (10.3 g, 93% 수율)을 담황색오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (m, 2H).

[1457] 단계 2: 메탄올 (2 ml) 중 메틸 3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일벤조에이트 (100 mg, 0.48 mmol)을 5% Pd/C 상에서 15시간 동안 대기압하에서 수소화했다. 반응 혼합물을 여과하고, 35% 수성 수산화칼륨 (1 ml)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 환류한 다음, 농축했다. pH를 6N HCl 으로 2 로 조정했다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고 건조하여 3-(메틸옥시)-2-프로필벤조산 (35 mg, 38% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 193 (M-H).

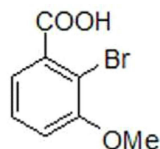
[1458] 시약 제조 19: 3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일벤조산:



[1459]

[1460] 시약 제조 18 과 같이 진행했고, 수소화 단계 2를 생략하여, 3-(메틸옥시)-2-프로프-2-엔-1-일벤조산을 제조했다.

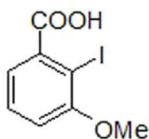
[1461] 시약 제조 20: 2-브로모-3-(메틸옥시)벤조산:



[1462]

[1463] 10% 수성 브롬화수소산 (54 ml) 중 2-아미노-3-(메틸옥시)벤조산 (4.00 g, 23.9 mmol) 에 0℃에서 물 (17 ml) 중 나트륨 니트라이트 (1.65 g, 23.9 mmol)을 첨가했다. 이 용액에 48% 브롬화수소산 (22 ml) 중 구리 (I) 브로마이드 (3.78 g, 26.3 mmol)의 용액을 적가하고, 2시간 동안 60℃로 가열했다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 수득한 침전물을 여과로수집하고, 냉수로 세정하고, 물로부터 재결정화하여 순수한 2-브로모-3-(메틸옥시)벤조산 (4.07g, 74%)를 얻었다. $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$ 에 대한 MS (EI): 232 (MH⁺).

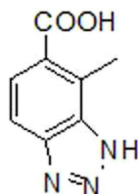
[1464] 시약 제조 21: 2-아이오도-3-(메틸옥시)벤조산:



[1465]

[1466] 25% 수성 염산 (8 ml) 중 2-아미노-3-메톡시벤조산 (1.00 g, 5.98 mmol)에 0℃에서 물 (3 ml) 중 나트륨 니트라이트 (0.45 g, 6.50 mmol)을 첨가했다. 이 용액을 물 (60 ml) 중 칼륨 이오다이드 (15.8 g, 59.3 mmol)의 용액에 적가하고 25℃로 따뜻하게 한 다음, 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을, pH 가 염기성이 될 때까지 1 N 수성 중탄산나트륨으로 급랭시켰다. 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 보라색 오일을 얻었다. 잔류물을, 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리하는 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획을 농축하여 (0.623 g, 38%)의 2-아이오도-3-메톡시벤조산을 얻었다. $C_8H_7IO_3$ 에 대한 MS (EI): 279 (MH^+).

[1467] 시약 제조 22: 7-메틸-1H-벤조트리아졸-6-카르복실산:



[1468]

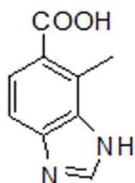
[1469] 단계 1: 4-(아세틸아미노)-2-메틸벤조산 (3.93 g, 20.3 mmol)을 농축 황산 (20 ml)에 포획시키고, 따뜻하게 하여 용해시켰다. 그 다음, 용액을 빙욕으로 냉각했다. 황산 (2.0 ml) 중 발연 니트르산 (0.86 ml)을 적가하고, 수득한 용액을 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 용액을 물로 희석하고, 황색 고형물을 여과로 수집하고, 버렸다. 정치시, 오렌지색 고형물이 여과물 내에 형성되었고, 이를 여과로 수집하여 (0.61 g)의 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산을 얻었고, 그 다음, 수성 여과물을 (에틸 아세테이트 중 3:1의 100 ml의 10% 메탄올)을 추출하고, 조합된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 추가 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 (0.90 g)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.75 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.41 (s, 3H). $C_8H_8N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 195 (MH^+).

[1470] 단계 2: 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 (1.87 g, 9.54 mmol)을 메탄올 (100 ml) 및 테트라히드로푸란 (100 ml)에 용해시키고, (트리메틸실릴)디아조메탄 용액 (5.3 ml, 10.5 mmol, 디에틸 에테르 중 2.0M)로 처리했다. 반응이 완료된 것으로보인 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 5:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 1.10 g (55% 수율)의 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.73 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (broad s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $C_9H_{10}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 210 (MH^+).

[1471] 단계 3: 테트라히드로푸란 (75 ml) 및 물 (25 ml) 중 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 (1.10 g, 5.22 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (6.6 g, 104 mmol) 및 철 분말 (2.92 g, 52.2 mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시킨 다음, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과물을 층을 분리하고, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 0.92 g (98% 수율)의 조 메틸 3,4-디아미노-2-메틸벤조에이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.05 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). $C_9H_{12}N_2O_2$ 에 대한 MS (EI): 181 (MH^+).

[1472] 단계 4: 메틸 3,4-디아미노-2-메틸벤조에이트 (0.27 g, 1.5 mmol)을 농축 황산 (30 ml)에 포획시키고, 가열, 용해시킨 다음, 빙욕으로 냉각했다. 동시에, 나트륨 니트라이트 (0.14 g, 2.1 mmol)을, 가열하여 농축 황산 (8.4 ml)에 용해시켰다. 그 다음, 이 나트륨 니트라이트 용액을 냉각하고, 디아민의 냉각된 용액에 적가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 15분 동안 60℃로 따뜻하게 했다. 그 다음, 용액을 얼음에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×100 ml) 중 10% 메탄올로 추출했다. 조합된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 0.3 g의 조 메틸 7-메틸-1H-벤조트리아졸-6-카르복실레이트를 얻고, 이를 메탄올(5 ml) 및 테트라히드로푸란 (10 ml)에 포획시키고, 2M 수성 리튬 히드록시드 (5 ml)로 처리한 다음, 1시간 동안 70℃로 가열했다. 이 용액을 농축 수성 염산으로 산성을 만든 다음, 에틸 아세테이트 (2×150 ml) 중 10% 메탄올로 추출했다. 조합된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 0.26 g의 7-메틸-1H-벤조트리아졸-6-카르복실산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.94 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 2.95 (s, 3H). C₈H₇N₃O₂에 대한 MS (EI): 178 (MH⁺).

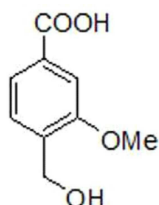
[1473] 시약 제조 23: 7-메틸-1H-벤조이미다졸-6-카르복실산:



[1474]

[1475] 메틸 3,4-디아미노-2-메틸벤조에이트 (시약 제조 22 에서 합성됨) (0.18 g, 1.0 mmol)을 포름산 (8.0 ml)에 포획시키고, 4시간 동안 환류했다. 그 다음, 용액을 진공에서 농축했다. 그 물질을 메탄올(2.5 ml) 및 테트라히드로푸란 (5.0 ml)에 포획시키고, 2M 수성 리튬 히드록시드 (2.5 ml)로 처리하고, 12시간 동안 70℃로 가열했다. 이 용액을 농축 수성 염산으로 산성을 만든 다음, 에틸 아세테이트 (2×150 ml) 중 10% 메탄올로 추출했다. 조합된 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 0.055 g의 7-메틸-1H-벤조이미다졸-6-카르복실산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.34 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 2.85 (s, 3H). C₉H₈N₂O₂에 대한 MS (EI): 177 (MH⁺).

[1476] 시약 제조 24: 4-(히드록시메틸)-3-(메틸옥시)벤조산:



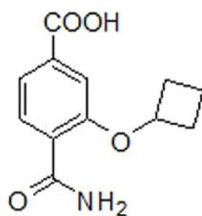
[1477]

[1478] 단계 1: 메틸 4-메틸-3-(메틸옥시)벤조에이트 (1.00 g, 5.55 mmol), N-브로모숙신이미드 (1.09 g, 6.10 mmol) 및 극소량의 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴) (AIBN)의 혼합물을 사염화탄소 (40 ml)에서 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 용액을 염수 (25 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 메틸 4-(브로모메틸)-3-(메틸옥시)벤조에이트 (1.4g, 97% 수율)을 얻었다.

[1479] 단계 2: 메틸 4-(브로모메틸)-3-(메틸옥시)벤조에이트 (300 mg, 1.15 mmol)을 물 (3 ml)에 현탁시키고, 농축 수성 염산 (380 μl)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (10 ml)으로 분할했다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 플래시크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올95:5)로 정제하여 4-(히드록시메틸)-3-(메틸옥시)벤

조산 (74 mg, 35% 수율)을 얻었다. $C_9H_{10}O_4$ 에 대한 MS (EI): 181(M-H).

[1480] 시약 제조 25: 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로부틸옥시)벤조산:



[1481]

[1482]

단계 1: 7 mL의 디메틸아민 중 메틸 4-브로모-3-히드록시벤조에이트 (1.01g, 4.4 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0.5 mol%), 탄산나트륨 (0.47 g, 4.4 mmol) 및 칼륨 페리시아나이드 (0.41 g, 0.97 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 $120^\circ C$ 로 가열하고, 이 온도에서 4시간 동안 및 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 수득한슬러리를 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 물 (2×15 mL) 및 5% 수성 암모늄 히드록시드 (1×15 mL)로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 메틸 4-시아노-3-히드록시벤조에이트 (0.26g, 33.5% 수율)을 얻었다(S.Weissman, D. Zewge, C. Chen; *J.Org. Chem.* **2005**, *70*, 1508-1510). 1H NMR(400 MHz, CD_3OD): 7.65 (d, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 3.91(s, 3H). $C_9H_7NO_3$ 에 대한 MS (EI): 178 (MH^+).

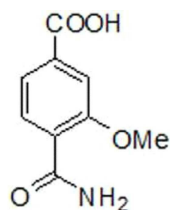
[1483]

단계 2: 2 mL의 DMF 중 메틸 4-시아노-3-히드록시벤조에이트 (0.067 g, 0.38 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.2 g, 0.62 mmol), 브로모시클로부탄 (0.051 g, 0.38 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 $60^\circ C$ 에서 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 여러 번 추출했다 (3×20 mL). 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 회전 증발로 건조한 다음, 진공에서 건조하여 메틸 4-시아노-3-(시클로부틸옥시)벤조에이트 (0.055 g, 63%)를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H). $C_{13}H_{13}NO_3$ 에 대한 MS (EI): 232 (MH^+).

[1484]

단계 3: 2 mL의 에탄올 중 메틸 4-시아노-3-(시클로부틸옥시)벤조에이트 (0.051 g, 0.23 mmol)의 용액에 0.5 mL의 DMSO, 1mL의 1 N 수성 수산화나트륨 및 1 mL의 30% 수성 과산화수소를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10 mL의 물로 희석하고, 수용액을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 3회 추출했다. 수성 층을, 수성 염산을 적가하여 pH 3-4 로 산성화하고, 그 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다 (3×20 mL). 유기 용액을 회전 증발로 건조하고, 진공에서 건조하여 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로부틸옥시)벤조산 (0.026 g, 50%)를 얻었다. 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): 13.25 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 2.44-2.43 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 2H). $C_{12}H_{13}NO_4$ 에 대한 MS (EI): 236 (MH^+).

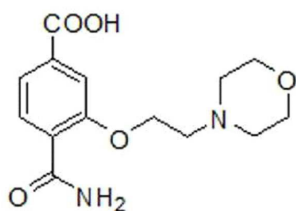
[1485] 시약 제조 26: 4-(아미노카르보닐)-3-(메톡시)벤조산:



[1486]

[1487] 단계 2 에서 아이오도메탄을 사용하여 실시예 25의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 13.21 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 2.49 (s, 3H). $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ 에 대한 MS (EI): 196(MH^+).

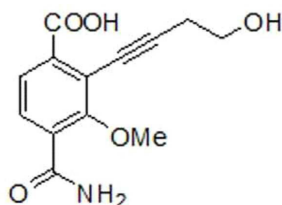
[1488] 시약 제조 27: 4-(아미노카르보닐)-3-[(2-모르폴린-4-일에틸)옥시]벤조산:



[1489]

[1490] 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드록로라이드를 사용하여 시약 제조 25의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 295(MH^+).

[1491] 시약 제조 28: 4-(아미노카르보닐)-2-(4-히드록시부트-1-이닐)-3-메톡시벤조산:



[1492]

[1493] 단계 1: 메탄올 (20 ml) 중 2-브로모-3-메톡시벤조산 (718 mg, 3.11 mmol) 의 용액에 극소량의 농축 황산을첨가하고, 혼합물을 20시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시, 용액을농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 포획시키고, 물, 포화 수성 중탄산나트륨 (2ml) 및 염수로 세정한다음, 황산나트륨 상에서 건조했다. 그 다음, 용액을 여과하고, 농축하여 메틸 2-브로모-3-메톡시벤조에이트 (610 mg, 80%)를 얻었다. $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$ 에 대한 MS (EI): 245 (MH^+).

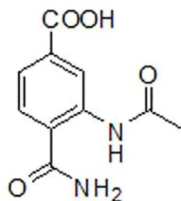
[1494] 단계 2: 메틸 2-브로모-3-메톡시벤조에이트 (0.4 g, 1.63 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.057 g, 0.082 mmol), 구리(I) 이오다이드 (0.031 g, 0.16 mmol) 및 3-부탄-1-올 (0.173 ml, 2.28 mmol)의 혼합물을 트리에틸아민 (5 ml)에서 80℃에서 20시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 ml) 및 물 (5 ml) 사이에서 분할했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산:에틸 아세테이트 2:1를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(4-히드록시부트-1-인-1-일)-3-(메틸옥시)벤조에이트 (0.056 g; 15 % 수율)을 얻었다. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 235 (MH^+).

[1495]

단계 3: 메틸 2-(4-히드록시부트-1-인-1-일)-3-(메틸옥시)벤조에이트 (0.056 g, 0.24 mmol)을 메탄올 (2 ml)에 용해시키고, 물 (0.5 ml) 중 수산화칼륨 (0.027 g, 0.48 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 1.5M 염산을 첨가하여 pH 4가 되게 했다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세정한다음, 황산나트륨 상에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 농축하여 2-(4-히드록시부트-1-인-1-일)-3-(메틸옥시)벤조산 (0.052 g, 99% 수율)을 얻었다. $C_{12}H_{12}O_4$ 에 대한 MS (EI): 219 (M-H).

[1496]

시약 제조 29: 3-(아세틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조산:



[1497]

[1498]

단계 1: N,N-디이소프로필에틸아민 (0.41 ml, 2.30 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 ml) 중 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (321 mg, 0.84 mmol) 및 4-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)-2-니트로벤조산 (Gao, Y. et. al WO2001070737에 따라 제조됨) (205 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 암모니아로 반응 혼합물에 거품을 일으키고, 45분 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 0.5M 수성 염산 용액 (20 ml)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트 (3ml x 20 ml)로 추출하고, 조합된 추출물을 물 (20 ml), 그 다음, 염수 (20 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25 내지 75% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 1,1-디메틸에틸 4-(아미노카르보닐)-3-니트로벤조에이트 (160 mg, 78% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.26 (br, 1H), 1.61 (s 9H); $C_{12}H_{14}N_2O_5$ 에 대한 MS (EI): 267 (MH^+).

[1499]

단계 2: 에틸 아세테이트 (20 ml) 중 1,1-디메틸에틸 4-(아미노카르보닐)-3-니트로벤조에이트 (213 mg, 0.80 mmol), 10% Pd/C (Degussa 타입, 200 mg)의 혼합물을 파르(Parr) 수소화장치에서 35 psi에서 4시간 동안 흔들었다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 1,1-디메틸에틸 3-아미노-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (180 mg, 95% 수율)을 얻었다. $C_{12}H_{16}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

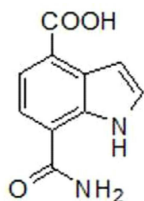
[1500]

단계 3: 아세틸 클로라이드 (50 μ l, 0.32 mmol)을 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 1,1-디메틸에틸 3-아미노-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (126 mg, 0.53 mmol) 및 피리딘 (52 μ l, 0.64 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 수득한 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 빙수 (10 ml)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (3ml x 10 ml). 조합된 추출물을 5% 수성 시트르산, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 염수 용액 각각 15 mL로 세정한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 1,1-디메틸에틸 3-(아세틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (140 mg, 94% 수율)을 얻었다. $C_{14}H_{18}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 279 (MH^+).

[1501]

단계 4: 트리플루오로아세트산 (2 ml) 중 1,1-디메틸에틸 3-(아세틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (110 mg, 0.47 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반하고, 농축하고, 잔류물을 헥산 (3ml x 3 ml)로 행구고, 진공에서 건조하여 3-(아세틸아미노)-4-(아미노카르보닐)벤조산 (100 mg, 97% 수율)을 얻었다. $C_{10}H_{10}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 223 (MH^+).

[1502] 시약 제조 30: 7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-4-카르복실산:



[1503]

[1504] 단계 1: 테트라히드로푸란 (30 ml) 중 4-tert-부틸 1-메틸 2-니트로테레프탈레이트 (Gao, Y. et. al WO2001070737 에 따라 제조됨) (2.15 g, 7.64 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (23.0 ml) 중 비닐마그네슘 브로마이드의 1M 용액을 -40℃에서 첨가한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1M 수성 암모늄 클로라이드의 용액의 첨가로 급랭시키고, 용매의 유기 부분을 증발시켰다. 수득한 물질을 에틸 아세테이트 (300 ml)로 분할하고, 유기 층을 분리한다음, 10% 수성 시트르산 (100 ml) 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 농축했다. 수득한 물질은 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 9:1 내지 7:3 용리액)로 정제하여 4-tert-부틸 7-메틸 1H-인돌-4,7-디카르복실레이트 (0.58 g, 27%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.00 (bs, 1H), 7.88 (dd, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.66 (s, 9H). C₁₅H₁₇NO₄ 에 대한 MS (EI): 274 (M-H).

[1505]

단계 2: 메탄올 (20 ml), 테트라히드로푸란 (10 ml) 및 물 (10 ml)의 혼합물 중 4-tert-부틸 7-메틸 1H-인돌-4,7-디카르복실레이트 (0.58 g, 2.10 mmol)의 용액에 리튬 히드록시드 (2.1 ml, 4.20 mmol)의 2M 수용액을 첨가하고, 반응 혼합물을, 개시 물질이 완전히 소비될 때까지 40℃에서 교반했다. 용매의 유기 부분을 증발시키고, 수용액의 pH를 1M 수성 염산의 첨가로 3-4 로 조정했다. 산성의 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 ml)로 분할하고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 4-(tert-부톡시카르보닐)-1H-인돌-7-카르복실산 (0.36 g, 67%)를 얻었다. C₁₄H₁₅NO₄ 에 대한 MS (EI): 260 (M-H).

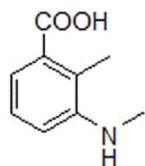
[1506]

단계 3: 디메틸포름아미드 (5 ml) 중 4-(tert-부톡시카르보닐)-1H-인돌-7-카르복실산 (0.36 g, 1.38 mmol), HATU (0.30 g, 1.60 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.75 μl, 6.89 mmol) 및 메탄올 (1.80 ml, 3.45 mmol) 중 암모니아의 2M 용액의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 ml)로 희석하고, 유기 층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 용리액으로서 클로로포름:(메탄올 중 10% 암모늄 히드록시드) 9:1를 사용하는 칼럼 크로마토그래피 로 정제하여 tert-부틸 7-카르바모일-1H-인돌-4-카르복실레이트 (0.18 g, 50%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.50 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.30 (bd, 2H), 1.62 (s, 9H). C₁₄H₁₆N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 259 (M-H).

[1507]

단계: 4: 디클로로메탄 (10 ml) 중 tert-부틸 7-카르바모일-1H-인돌-4-카르복실레이트 (0.15 g, 0.58 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을, 개시물질이 완전히 소비될 때까지 가열, 환류했다. 용매를 증발시킨 다음, 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 톨루엔 (50 ml)의 혼합물로부터 잔류물을 회전 증발시켰다. 이 절차를 3회 반복하고, 잔류물을 진공에서 건조하여 7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-4-카르복실산 (0.16 g, 89%)를 얻었다. C₁₀H₈N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 205 (MH⁺).

[1508] 시약 제조 31: 2-메틸-3-(메틸아미노)벤조산:



[1509]

[1510] 단계 1: 메탄올 (20 ml) 중 3-아미노-2-메틸벤조산 (500 mg, 3.3 mmol)에 황산 (500 μ l)을 첨가하고, 70°C로 22시간 동안 가열하고, 이 시점에서 부피를 회전 증발로 감소시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수득한유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 황갈색 오일 (125 mg, 23%)의 메틸 3-아미노-2-메틸벤조에이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.99-6.93 (m, 1H), 6.89-6.86 (d, 1H), 6.81-6.78 (d, 1H), 5.12-5.07 (br. s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 에 대한 MS (EI): 166 (MH^+).

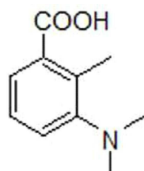
[1511]

단계 2: DMF (2 ml) 중 메틸 3-아미노-2-메틸벤조에이트 (125 mg, 0.758 mmol)에 DIPEA (291 μ l, 1.67 mmol) 및 메틸 이오다이드 (104 μ l, 1.67 mmol)을 첨가하고, 6시간 동안 밀봉 용기에서 70°C로 가열했다. 혼합물을 1 N 수성 수산화칼륨 (3 ml)로 희석하고, 즉시, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수득한유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 갈색 잔류물을 얻었고, 이를, 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리하는 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획을 농축하여 메틸 3-(디메틸아미노)-2-메틸벤조에이트로 구성된 (30 mg)의 빠른 용리 분획 및 메틸 2-메틸-3-(메틸아미노)벤조에이트로 구성된 (125 mg)의 느린 용리 분획을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.14-7.08 (m, 1H), 6.91-6.87 (d, 1H), 6.67-6.62 (d, 1H), 5.34-5.27 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.76-2.71 (d, 3H), 2.17 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 에 대한 MS (EI): 180 (MH^+). ^1H NMR 메틸 3-(디메틸아미노)-2-메틸벤조에이트 (400 MHz, DMSO- d_6): 7.40-7.36 (d, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.39 (s, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 에 대한 MS (EI): 194 (MH^+).

[1512]

단계 3: 메탄올 (7 ml) 중 메틸 2-메틸-3-(메틸아미노)벤조에이트 (125 mg, 0.698 mmol)에 2M 수성 리튬 히드록시드 (1.8 ml, 3.63 mmol)을 첨가하고, 용액을 25°C에서 3시간 동안 교반하고, 이 시점에서 부피를 회전 증발로 감소시켰다. 수성 혼합물을 물 (3 ml)로 희석하고, pH 를, 1 N 염산으로 5 로 조정했다. 수득한 침전물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 (50 mg, 42%)의 2-메틸-3-(메틸아미노)벤조산을 얻었다. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 에 대한 MS (EI): 166 (MH^+).

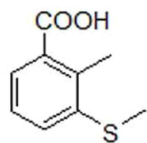
[1513] 시약 제조 32: 3-(디메틸아미노)-2-메틸벤조산:



[1514]

[1515] 단계 3 에서 메틸 3-(디메틸아미노)-2-메틸벤조에이트 (시약 제조 31 단계 2)을 사용하여 시약 제조 31의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 에 대한 MS (EI): 180 (MH^+).

[1516] 시약 제조 33: 2-메틸-3-(메틸티오)벤조산:



[1517]

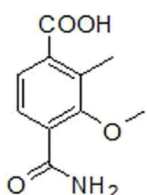
[1518] 단계 1: 0℃로 냉각된 메탄올 (5 ml) 중 3-아미노-2-메틸벤조산 (500 mg, 3.3 mmol)의 용액에 농축 염산 (1 ml), 그 다음, 물 (2 ml) 중 나트륨니트라이트 (275 mg, 4.0 mmol)의 용액을첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 따뜻하게 하고, 추가 30분 동안 교반했다. 용액을 디에틸 에테르로 희석하여 여과로 수집한 고형 잔류물을 얻고, 그 다음, 추가 디에틸 에테르로 세정하여 700 mg의 중간체 디아조늄 염을 얻었다. 그 다음, 디아조늄 염을, 물 (5 ml) 중 칼륨 에틸크산토제네이트 (635 mg, 4.0 mmol)의 따뜻한 (55 ℃) 용액에 옮기고, 고형 탄산나트륨의 적가로pH를 8 로 유지했다. 용액을55℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 6N 수성 염산 용액 (30 ml)에 부었다. 형성된 침전물을 여과로수집하고, 물로 세정한 다음, 디에틸 에테르로 세정하여 270 mg, 1.05 mmol (32%)의 3-[(에틸옥시)카르보노티오일]티오}-2-메틸벤조산을 얻었다. C₁₁H₁₂S₂O₃ 에 대한 MS (EI): 257 (MH⁺).

[1519] 단계 2: 1 N 수성 수산화나트륨 용액 (3 ml) 중 3-[(에틸옥시)카르보노티오일]티오}-2-메틸벤조산 (270 mg, 1.05 mmol)을 15시간 동안 환류, 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, pH 를, 농축 수성 염산으로 2 로 조정했다. 수성 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 조합된유기 용액을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 180 mg, 1.05 mmol (99%)의 3-머캅토-2-메틸벤조산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).

[1520] 단계 3: 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 3-머캅토-2-메틸벤조산 (180 mg, 1.05 mmol), 탄산세슘 (690 mg, 2.1 mmol) 및 아이오도메탄 (132 μl, 2.10 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한다음, 5% 수성 리튬 클로라이드, 1 N 수성 수산화나트륨, 및 염수로 세정한다음, 무수 황산나트륨 상에서건조했다. 여과 및 농축하여 138 mg, 0.62 mmol (58%)의 메틸 2-메틸-3-(메틸티오)벤조에이트. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.58 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). C₁₀H₁₂S₂O₂ 에 대한 MS (EI): 197 (MH⁺).

[1521] 단계 4: 35% 수성 수산화칼륨:메탄올(1:3, 4 ml) 중 메틸 2-메틸-3-(메틸티오)벤조에이트 (138 mg, 0.62 mmol)의 용액을80℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 메탄올을 증발시켰다. 물 (4 ml)을 첨가하고, 수득한혼합물의 pH를 농축 수성 염산으로 2 로 조정했다. 형성된침전물을 여과로 수집하고, 물, 그 다음 디에틸 에테르로 세정하여 85 mg, 0.43 mmol (70%)의 2-메틸-3-(메틸티오)벤조산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). C₉H₁₀S₂O₂ 에 대한 MS (EI): 181 (M-H).

[1522] 시약 제조 34: 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조산:



[1523]

[1524]

단계 1: 메탄올 (300 ml) 중 3-히드록시-2-메틸벤조산 (5 g, 33 mmol) 및 농축 황산 (3 ml)의 용액을 48시간 동안 환류, 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, pH를 고형 중탄산나트륨으로 7 로 조정했다. 일부 메탄올을 증발시키고, 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 유기 부분을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 5.3 g, 32 mmol (97%)의 메틸 3-히드록시-2-메틸벤조에이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 167 (MH^+).

[1525]

단계 2: 디클로로메탄 (100 ml) 중 tert-부틸아민 (1.6 ml, 15 mmol)의 용액에 -78°C 에서 30분 동안 브롬의 용액 (773 μl , 15 mL의 디클로로메탄 중 15 mmol)을 적가했다. 용액을 -78°C 에서 30분 동안 교반했다. 온도를 -78°C 에서 유지하면서, 메틸 3-히드록시-2-메틸벤조에이트 (15 mL의 디클로로메탄 중 2.5 g, 15 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 30분 동안 적가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 15시간 동안 교반했다. 혼합물을 20% 수성 시트르산, 그 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 갈색 잔류물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 헥산 중 10% 디에틸 에테르로 용리하고, 정제된 분획을 풀(pool)하고 농축하여 612 mg, 2.5 mmol (17%)의 메틸 4-브로모-3-히드록시-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.29 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$ 에 대한 MS (EI): 245 (MH^+).

[1526]

단계 3: 디메틸포름아미드 (5 ml) 중 메틸 4-브로모-3-히드록시-2-메틸벤조에이트 (610 mg, 2.5 mmol), 탄산세슘 (1.22 g, 3.7 mmol) 및 아이오도메탄 (162 μl , 2.6 mmol)의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 5% 수성 리튬 클로라이드, 그 다음 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 오렌지색 잔류물을 얻고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 헥산 중 15% 디에틸 에테르로 용리하고, 정제된 분획을 풀(pool)하고 농축하여 455 mg, 1.76 mmol (71%)의 메틸 4-브로모-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조에이트를 무색 잔류물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ 에 대한 MS (EI): 260 (MH^+).

[1527]

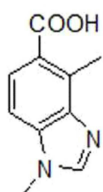
단계 4: 밀봉관 용기에 메틸 4-브로모-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조에이트 (280 mg, 1.08 mmol), 구리 (I) 시아나이드 (97 mg, 1.08 mmol) 및 디메틸포름아미드 (2 ml)를 첨가했다. 혼합물을 150°C 에서 24시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 셀라이트를 에틸 아세테이트로 세정한 후, 조합된 여과물을 5% 수성 리튬 클로라이드로 세정하고, 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 갈색 잔류물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리하고, 정제된 분획을 풀(pool)하고 농축하여 150 mg, 0.73 mmol (68%)의 메틸 4-시아노-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조에이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.61 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 에 대한 MS (EI): 206 (MH^+).

[1528]

단계 5: 35% 수성 수산화칼륨:메탄올(1:3, 4 ml)의 용액 중 메틸 4-시아노-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조에이트 (150 mg, 0.73 mmol)을 60°C 에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 메탄올을 회전 증발로 제거했다. 물 (4 ml)을 혼합물에 첨가하고, pH를 농축 수성 염산으로 2 로 조정했다. 형성된 침전물을 여과수집하고, 물, 그 다음 헥산으로 세정하여 86 mg, 0.45 mmol (62%)의 4-시아노-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조산을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ 에 대한 MS (EI): 190 (M-H).

[1529] 단계 6: DMSO:에탄올 (1:4, 1 ml) 중 4-시아노-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조산 (80 mg, 0.42 mmol)의 용액에 1 N 수성 수산화나트륨 (1 ml), 및 과산화수소 (30% wt. 물 중, 1 ml)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 그 다음 1 N 수성 수산화나트륨 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 버렸다. 수성 부분의 pH를 1 N 수성 염산으로 7 로 조정했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 여러 번 추출하고, 조합된 유기 부분을 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축하여 55 mg, 0.26 mmol (63%)의 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-3-(메틸옥시)벤조산을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.77 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ 에 대한 MS (EI): 190 (M-H).

[1530] 시약 제조 35: 1,4-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산:



[1531]

[1532] 단계 1: 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조산 (시약 제조 22의 단계 1 에서 합성됨) (500 mg, 2.6 mmol), 메탄올 (25 ml) 및 농축 황산 (1.25 ml)의 혼합물을 60°C 에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각, 농축하고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고, 물 (50 ml)로 세정하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (2x 30 ml), 염수 (30 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 (400 mg, 75% 수율)을 얻었다. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 211 (MH^+).

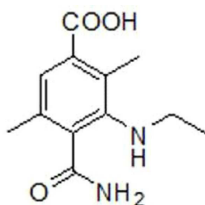
[1533] 단계 2: 아이오도메탄 (125 μl , 2.0 mmol)을 테트라히드로푸란 (10 ml) 중 메틸 4-아미노-2-메틸-3-니트로벤조에이트 (400 mg, 1.9 mmol) 및 나트륨 히드라이드 (60% 오일 분산물, 84 mg, 2.1 mmol)의 혼합물에 0°C 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 물 (2x 30 ml), 염수 (30 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축한 다음, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 2-메틸-4-(메틸아미노)-3-니트로벤조에이트 (308 mg, 72% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7.94 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.68 (br, 1H), 3.86 (d, 2H), 2.58 (s, 3H); $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 225 (MH^+).

[1534] 단계 3: 메틸 2-메틸-4-(메틸아미노)-3-니트로벤조에이트 (90 mg, 0.4 mmol), 10% Pd/C (Degussa 타입, 90 mg), 아세트산 (124 μl , 1.5 mmol), 및 에틸 아세테이트 (20 ml)의 혼합물을 파르(Parr) 수소화 장치에서 40 psi 에서 18시간 동안 흔들었다. 그 다음, 반응 혼합물을 여과하고, 농축했다. 포름산에 용해된 잔류물을 100°C 에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 빙수(15 ml)로 급랭시키고, pH 를, 중탄산나트륨을 적가하여 염기성으로 조정한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 물 (2x 30 ml), 염수 (30 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 메틸 1,4-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실레이트 (78 mg, 95% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 205 (MH^+).

[1535] 단계 4: 메탄올 (2 ml) 및 5% 수성 수산화나트륨 용액 (2 ml) 중 메틸 1,4-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실레이트 (78 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (10 ml)로 희석하고, pH를 4 로 조정한 다음, 고형 나트륨클로라이드로 포화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3x 10 ml), 조합된 추출물을 물 (15 ml), 염수 (15 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 1,4-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (46 mg, 63% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한

MS (EI): 191 (MH^+).

[1536] 시약 제조 36: 4-(아미노카르보닐)-3-(에틸아미노)-2,5-디메틸벤조산:



[1537]

[1538] 단계 1: 2,5-디메틸테레프탈산 (3 g, 15.5 mmol)을 에테르(30 mL) 및 메탄올 (10 mL)에 현탁시키고, 병욕에서 냉각했다. (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2 M 용액 16 mL)를 적가했다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한다음, 아세트산 (2 mL)로 급랭시키고, 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 사이에서 분할했다. 유기 부분을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 디메틸 2,5-디메틸테레프탈레이트(3.18 g, 14.3 mmol, 93% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.57 (s, 6H); $C_{12}H_{14}O_4$ 에 대한 MS (EI): 223 (MH^+).

[1539]

단계 2: 디메틸 2,5-디메틸테레프탈레이트 (3.14 g, 14.1 mmol)을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고, 병욕에서 냉각했다. 발연 니트르산 (7.6 mL) 및 농축 황산 (0.92 mL)을 세심하게 첨가하고, 혼합물을 1.75시간 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 물로 급랭시키고, 디클로로메탄으로 희석했다. 수성 부분을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 디메틸 2,5-디메틸-3-니트로테레프탈레이트 (2.78 g, 10.4 mmol, 74% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); $C_{12}H_{13}NO_6$ 에 대한 GCMS: 267 (M^+).

[1540]

단계 3: 디메틸 2,5-디메틸-3-니트로테레프탈레이트(2.27 g, 8.50 mmol)을 1,4-디옥산 (20 mL)에 용해시키고, 병욕에서 냉각했다. 1 N 수산화나트륨 (8.5 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2.25시간 동안 교반했다. 추가 1 N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 추가 0.5 mL 알리코트(aliquot)의 1 N 수성 수산화나트륨을 첨가하고, 추가 1시간 동안 교반을 계속했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 세정했다. 수성 부분을, 1 N 염산으로 pH ~2 로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (2x)로 추출했다. 조합된 에틸 아세테이트 부분을 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 4-(메톡시카르보닐)-2,5-디메틸-3-니트로벤조산 (정량적 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 13.8 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $C_{11}H_{11}NO_6$ 에 대한 MS (EI): 252 ($M-H$).

[1541]

단계 4: 4-(메톡시카르보닐)-2,5-디메틸-3-니트로벤조산 (9.5 mmol)을 디클로로메탄 (30 mL)에 현탁시키고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (1.82 g, 9.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.16 g, 9.5 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. tert-부탄올 (6 mL, 64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15.5시간 동안 교반했다. tert-부탄올 (20 mL, 213 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류, 교반했다. 디클로로메탄을 제거하고, 혼합물을 75°C에서 21시간 동안 교반했다. 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.3 mmol) 및 디페닐포스포릴 클로라이드 (1.96 mL, 9.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 사이에서 분할했다. 유기 부분을 1 N 수산화나트륨, 염수로세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 오렌지색 반고형물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 5-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 조 1-

tert-부틸 4-메틸 2,5-디메틸-3-니트로테레프탈레이트 (1.98 g, 6.4 mmol, 68% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (s, 9H); $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ 에 대한 GCMS: 309 (M^+).

[1542]

단계 5: 1-tert-부틸 4-메틸 2,5-디메틸-3-니트로테레프탈레이트 (0.5 g, 1.62 mmol)을 테트라히드로푸란 (4 mL)에 용해시켰다. 10 wt% Pd/C (Degussa 타입, 50 mg)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 수소로 처리했다. 10 wt% Pd/C (Degussa 타입, 50 mg)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 수소로 처리했다. 10 wt% Pd/C (Degussa 타입, 100 mg)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 5시간 동안 수소로 처리했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 1-tert-부틸 4-메틸 3-아미노-2,5-디메틸테레프탈레이트 (0.444 g, 1.59 mmol, 98% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.78 (s, 1H), 5.20 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 에 대한 MS (EI): 280 (MH^+).

[1543]

단계 6: 1-tert-부틸 4-메틸 3-아미노-2,5-디메틸테레프탈레이트 (0.444 g, 1.59 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, 혼합물에 10분 동안 질소를 살포했다. 구리 (I) 이오다이드 (302 mg, 1.59 mmol) 및 디아이오도메탄 (0.64 mL, 7.93 mmol)을 첨가한 다음, 이소아밀 니트라이트 (0.63 mL, 4.74 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20시간 동안 환류 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 오일을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 2-10% 에틸 아세테이트)로 정제했다. 순수한 분획을 조합하고, 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1:1 포화 중탄산나트륨 용액: 1M 나트륨 티오설페이트 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 1-tert-부틸 4-메틸 3-아이오도-2,5-디메틸테레프탈레이트 (300 mg, 0.769 mmol, 48% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4$ 에 대한 GCMS: 359 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

[1544]

단계 7: 1-tert-부틸 4-메틸 3-아이오도-2,5-디메틸테레프탈레이트 (300 mg, 0.769 mmol)을 디옥산(3 mL)에 용해시키고, 15분 동안 질소를 살포했다. XANTPHOS (18 mg, 0.031 mmol), 탄산세슘 (326 mg, 1.00 mmol), 에틸아민 (0.1 mL) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (14 mg, 0.015 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉관에서 95°C에서 19시간 동안 교반했다. XANTPHOS (36 mg, 0.062 mmol), 에틸아민 (0.1 mL) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (28 mg, 0.030 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉관에서 95°C에서 추가 20시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 농축하여 오렌지색 오일을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 2-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-tert-부틸 4-메틸 3-(에틸아미노)-2,5-디메틸테레프탈레이트 (158 mg, 0.515 mmol, 67% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (br s, 1H), 3.00 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.14 (t, 3H); $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 에 대한 MS (EI): 308 (MH^+).

[1545]

단계 8: 1-tert-부틸 4-메틸 3-(에틸아미노)-2,5-디메틸테레프탈레이트 (142 mg, 0.463 mmol)을 디옥산(2 mL)에 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 2N 리튬 히드록시드 (0.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, 메탄올 (0.5 mL) 및 2N 리튬 히드록시드 (0.25 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 빙욕에서 냉각하고, 1 N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 실온으

로 따뜻하게 하고, 추가 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 50-55℃에서 추가 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 1 N 염산으로 pH ~4.5 로 산성화했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2ml)로 추출했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(에틸아미노)-3,6-디메틸벤조산 (115 mg, 0.392 mmol, 85% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H), 2.97 (q, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.34 (t, 3H); $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 에 대한 MS (EI): 294 (MH^+).

[1546]

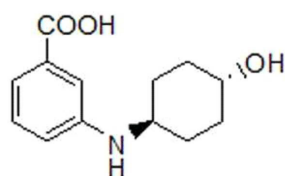
단계 9: 4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(에틸아미노)-3,6-디메틸벤조산 (115 mg, 0.392 mmol)을 테트라히드로푸란 (1 ml)에 용해시킨 다음, 병욕에서 냉각시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.07 ml, 0.403 mmol) 및 트리포스젠 (40 mg, 0.135 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 급랭시키고, 디클로로메탄 (2ml)으로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 1-에틸-5,8-디메틸-2,4-디옥소-2,4-디히드로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-7-카르복실레이트 (109 mg, 0.342 mmol, 87% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.28 (t, 3H); $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 에 대한 MS (EI): 320 (MH^+).

[1547]

단계 10: tert-부틸 1-에틸-5,8-디메틸-2,4-디옥소-2,4-디히드로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-7-카르복실레이트 (90 mg, 0.282 mmol)을 테트라히드로푸란 (6 ml)에 용해시키고, 암모니아로 15분 동안 처리한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 20% 시트르산 (3 ml) 및 테트라히드로푸란 (1 ml) 중 서스펜션으로서 15분 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성 부분을 중탄산나트륨으로 염기성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 오렌지색 필름을 얻고, 이를 트리플루오로아세트산 (1 ml)로 실온에서 2시간 동안 처리했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 1 N 염산으로 처리하고, 농축했다. 잔류물을 1 N 염산 및 아세트오니트릴의 혼합물에 용해시킨 다음, 동결건조하여 4-아미노카르보닐-3-(에틸아미노)-2,5-디메틸벤조산 히드로클로라이드 염 (정량적 수율)을 얻었다. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

[1548]

시약 제조 37: 3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-아미노]벤조산:



[1549]

[1550]

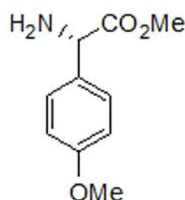
단계 1: 1,4-디옥산 (25 ml) 중 메틸 3-브로모벤조에이트 (0.43 g, 2.00 mmol), 트랜스-4-아미노시클로헥산을 (0.35 g, 3.00 mmol), 탄산세슘 (1.63 g, 5.00 mmol), Xantphos (0.024 g, 0.02 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.010 g, 0.01 mmol)의 서스펜션을 80℃에서 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (200 ml)로 세정하고, 조합된 여과물을 물로 분할했다. 유기 층을 분리하고, 1M 수성 염산 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 용액을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 4:1 내지 3:2)로 정제하여 메틸 3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]벤조에이트 (0.28 g, 56%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 MS (EI): 250 (MH^+).

[1551]

단계 2: 메탄올 (20 ml), 테트라히드로푸란 (10 ml) 및 물 (10 ml)의 혼합물 중 메틸 3-[(트랜스-4-히드록시시

클로헥실)아미노]벤조에이트 (0.25 g, 1.00 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (0.5 ml, 2.00 mmol)의 4M 수용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 환류, 가열했다. 용매의 유기 부분을 증발시키고, 수용액의 pH를 2M 수성 염산의 첨가로 2로 조정했다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 분할하고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용액을 농축하여 3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]벤조산 (40 mg, 17%)를 얻었다. $C_{13}H_{17}NO_3$ 에 대한 MS (EI): 234 (M-H).

[1552] 시약 제조 38: (S)-메틸 2-아미노-2-(4-메톡시페닐)-아세테이트:



[1553]

[1554]

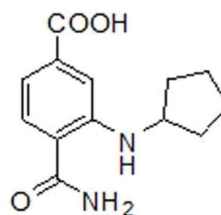
단계 1: 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (20 ml)의 혼합물 중 L-4-히드록시페닐글리신 (1.00 g, 5.98 mmol) 및 탄산수소나트륨 (2.50 g, 29.11 mmol)의 용액에 용액에 디-tert-부틸 중탄산염 (1.40 g, 6.58 mmol)을 0°C에서 첨가한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매의 유기 부분을 증발시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 ml) 및 0.5M 수성 염산 (50 ml) 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 0.5M 수성 염산, 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 농축하여 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산 (1.6 g, 정량적)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.80 (bs, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 1.22 (s, 9H). $C_{13}H_{17}NO_5$ 에 대한 MS (EI): 266 (M-H).

[1555]

단계 2: 디메틸포름아미드 (20 ml) 중 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산 (1.60 g, 5.98 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.85 g, 13.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 메틸 이오다이드 (0.76 ml, 12.20 mmol)을 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 ml) 및 물 (50 ml) 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 탄산수소나트륨, 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 농축하여 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-메톡시페닐)아세테이트 (1.8 g, 정량적)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 5.68 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). $C_{16}H_{21}NO_5$ 에 대한 MS (EI): 294 (MH⁺).

[1556]

단계 3: 디클로로메탄 (10 ml) 중 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-메톡시페닐)아세테이트 (0.30 g, 1.00 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 40°C로 30분 동안 가열했다. 용매를 증발시킨 다음, 톨루엔으로부터 잔류물을 회전 증발시키고, 진공에서 건조하여 (S)-메틸 2-아미노-2-(4-메톡시페닐)아세테이트를 트리플루오로아세트산 염 (0.30 g, 정량적)으로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 7.18 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.68 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H). $C_{10}H_{13}NO_3$ 에 대한 MS (EI): 196 (MH⁺).



[1557] 시약 제조 39: 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로펜틸아미노)-벤조산:

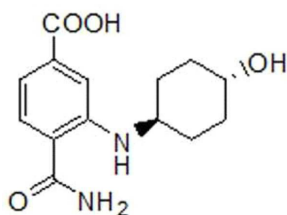
[1558] 단계 1: 디옥산 (5 ml) 중 에틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (500 mg, 1.97 mmol), XANTPHOS (228 mg, 0.39 mmol), 탄산세슘 (1.282 g, 3.94 mmol), 시클로펜틸아민 (233 mg, 2.75 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (180 mg, 0.20 mmol) 의 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 물 (50 ml) 사이에서 분할하고, 유기 층을 염수 (50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 실리카상 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여 에틸 4-시아노-3-(시클로펜틸아미노)벤조에이트 (366 mg, 72% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (t, 3H). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 259 (MH^+).

[1559] 단계 2: DMSO (1.5 ml) 중 에틸 4-시아노-3-(시클로펜틸아미노)벤조에이트 (363 mg, 1.41 mmol), 탄산칼륨 (50 mg, 0.36 mmol), 및 30% 수성 과산화수소 (0.25 ml) 의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 물을 첨가하고, 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출했다. 유기 층을 물 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 에틸 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로펜틸아미노)-벤조에이트 (333 mg, 86% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 277 (MH^+).

[1560] 단계 3: 메탄올 (6 ml) 및 물 (2 ml) 중 에틸 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로펜틸아미노)-벤조에이트 (333 mg, 1.21 mmol) 및 수산화칼륨 (135 mg, 2.41 mmol) 의 서스펜션을 55℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 물을 첨가하고, pH를 1 N 수성 염산으로 4 로 조정했다. 수득한 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고 건조하여 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로펜틸아미노) 벤조산 (260 mg, 87% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.02 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 249 (MH^+).

[1561] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 화합물을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1562] 4-(아미노카르보닐)-3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-아미노]-벤조산:

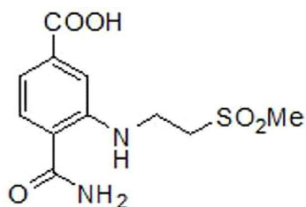


[1563]

[1564] 단계 1 에서 트랜스-4-아미노시클로헥산을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대

한 MS (EI): 279 (MH^+).

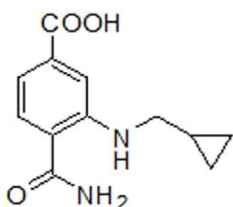
[1565] 4-(아미노카르보닐)-3-([2-(메틸설포닐)에틸]-아미노)벤조산:



[1566]

[1567] 단계 1 에서 2-아미노에틸메틸설포나이드를 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{11}H_{14}N_2O_5S$ 에 대한 MS (EI): 287 (MH^+).

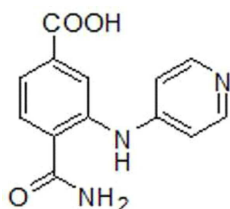
[1568] 4-(아미노카르보닐)-3-([시클로프로필메틸]아미노)벤조산:



[1569]

[1570] 단계 1 에서 아미노메틸시클로프로판을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 235 (MH^+).

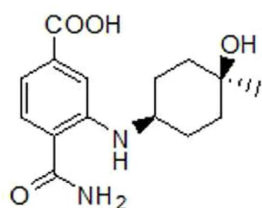
[1571] 4-(아미노카르보닐)-3-(피리딘-4-일아미노)벤조산:



[1572]

[1573] 단계 1 에서 4-아미노피리딘을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9.82 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H). $C_{13}H_{11}N_3O_3$ 에 대한 MS (EI): 258 (MH^+).

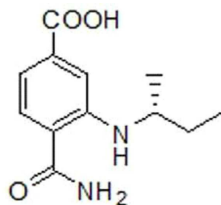
[1574] 4-(아미노카르보닐)-3-([시스-4-히드록시-4-메틸-시클로헥실]-아미노)-벤조산:



[1575]

[1576] 단계 1 에서 시스-4-히드록시-4-메틸-시클로헥실-아민 (W02005009966 에 따라 합성됨)을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{15}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 293 (MH^+).

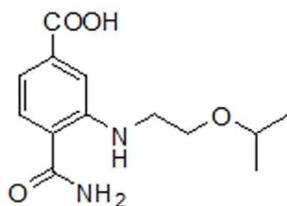
[1577] 4-(아미노카르보닐)-3-([(1R)-1-메틸프로필]-아미노)-벤조산:



[1578]

[1579] 단계 1 에서 (R)-(-)-3-메틸-2-부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.03 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). $C_{13}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 249 (M-H).

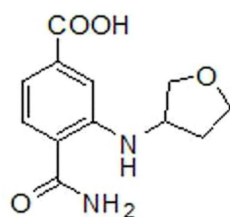
[1580] 4-(아미노카르보닐)-3-({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}아미노)벤조산:



[1581]

[1582] 단계 1 에서 2-[(1-메틸에틸)옥시]에탄아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{18}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 267 (MH^+).

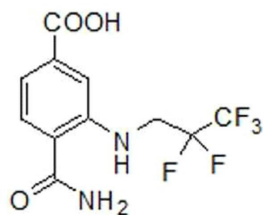
[1583] 4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산:



[1584]

[1585] 단계 1 에서 (±)-테트라히드로푸란-3-아민 히드록로라이드를 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{14}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

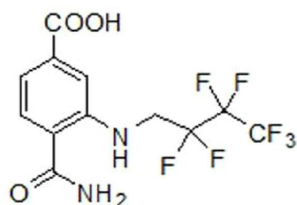
[1586] 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아미노)벤조산:



[1587]

[1588] 단계 1 에서 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.1 (br s, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.23 (td, 2H). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 311 (M-H).

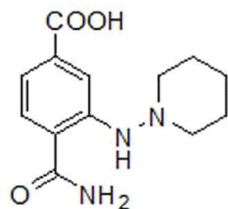
[1589] 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸아미노)벤조산:



[1590]

[1591] 단계 1 에서 2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 363 (MH^+).

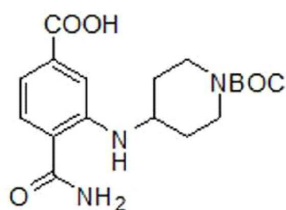
[1592] 4-(아미노카르보닐)-3-(피페리딘-1-일아미노)벤조산:



[1593]

[1594] 단계 1 에서 피페리딘-1-아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 2.71 (br s, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.47 (br s, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 264 (MH^+).

[1595] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)피페리딘-4-일]아미노]-벤조산:

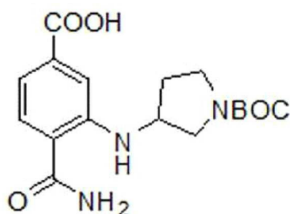


[1596]

[1597] 단계 1 에서 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노피페리딘을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR

(400 MHz, 메탄올- d_4): 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (m, 2H). $C_{18}H_{25}N_3O_5$ 에 대한 MS (EI): 364 (MH^+).

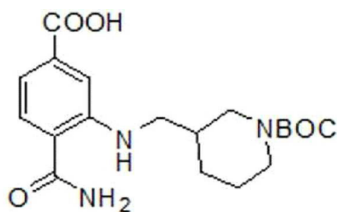
[1598] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)피롤리딘-3-일-)-아미노]-벤조산:



[1599]

[1600] 단계 1 에서 1-tert-부톡시-카르보닐-3-아미노피롤리딘을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.65 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). $C_{17}H_{23}N_3O_5$ 에 대한 MS (EI): 250 ($MH^+ - \text{Boc}$).

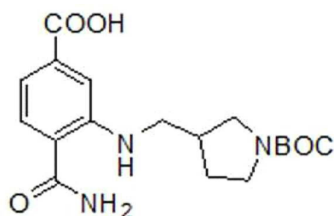
[1601] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)피페리딘-3-일-)-메틸]-아미노)-벤조산:



[1602]

[1603] 단계 1 에서 4-아미노메틸-1-N-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br, s, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.40 (s, 9H). $C_{19}H_{27}N_3O_5$ 에 대한 MS (EI): 378 (MH^+).

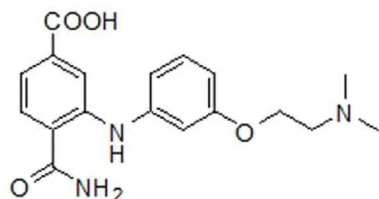
[1604] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)피롤리딘-3-일-)-메틸]아미노}벤조산:



[1605]

[1606] 단계 1 에서 tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). $C_{18}H_{25}N_3O_5$ 에 대한 MS (EI): 364 (MH^+).

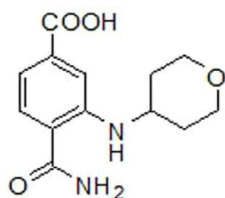
[1607] 4-(아미노카르보닐)-3-[(3-[(2-디메틸아미노)에틸]옥시)페닐]-아미노]벤조산:



[1608]

[1609] 단계 1 에서 3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-아닐린 (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15(22), 4989-4993)을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.18 (br, s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.84 (s, 6H). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 344 (MH^+).

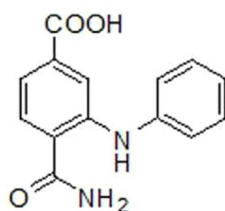
[1610] 4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)벤조산:



[1611]

[1612] 단계 1 에서 4-아미노테트라히드로피란을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.64 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 3.96 (dt, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.60 (td, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

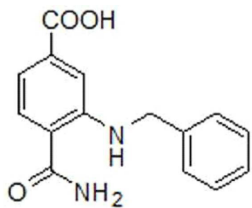
[1613] 4-(아미노카르보닐)-3-(페닐아미노)벤조산:



[1614]

[1615] 단계 1 에서 아닐린을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 3.19 (d, 2H), 7.04 (t, 1H). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 257 (MH^+).

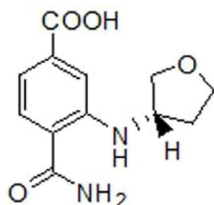
[1616] 4-(아미노카르보닐)-3-(벤질아미노)벤조산:



[1617]

[1618] 단계 1 에서 벤질아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.63 (d, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.43 (s, 2H). $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 271 (MH^+).

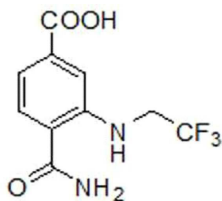
[1619] (S)-4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산:



[1620]

[1621] 단계 1 에서 (S)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): 7.69-7.63 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

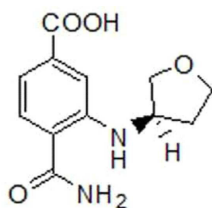
[1622] 4-(아미노카르보닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)벤조산:



[1623]

[1624] 단계 1 에서 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 261 (M-H).

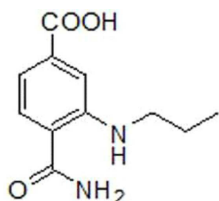
[1625] (R)-4-(아미노카르보닐)-3-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산:



[1626]

[1627] 단계 1 에서 (R)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.04 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.16-4.09 (br s, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

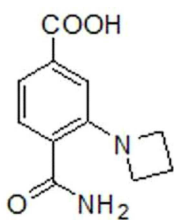
[1628] 4-(아미노카르보닐)-3-(프로필아미노)벤조산:



[1629]

[1630] 단계 1 에서 n-프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.01 (br s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 221 (M-H).

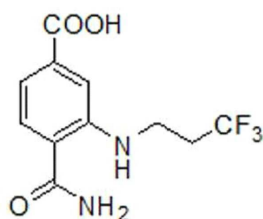
[1631] 4-(아미노카르보닐)-3-(아제티딘-1-일)벤조산:



[1632]

[1633] 단계 1 에서 아제티딘을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 221 (MH^+).

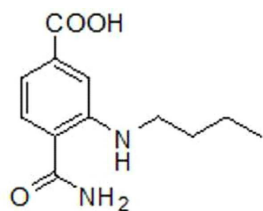
[1634] 4-(아미노카르보닐)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)벤조산:



[1635]

[1636] 단계 1 에서 3,3,3-트리플루오로프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.06 (br s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 277 (MH^+).

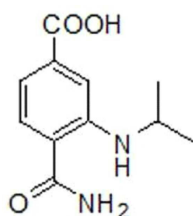
[1637] 4-(아미노카르보닐)-3-(부틸아미노)벤조산:



[1638]

[1639] 단계 1 에서 n-부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.02 (br s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 1.059-1.54 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 3H). $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

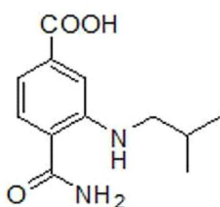
[1640] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-메틸에틸)아미노]벤조산:



[1641]

[1642] 단계 1 에서 이소프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에따라 제조했다. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 223 (MH^+).

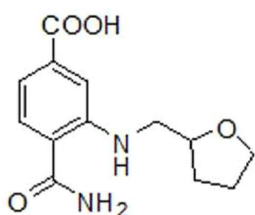
[1643] 4-(아미노카르보닐)-3-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산:



[1644]

[1645] 단계 1 에서 이소부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

[1646] 4-(아미노카르보닐)-3-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]벤조산:

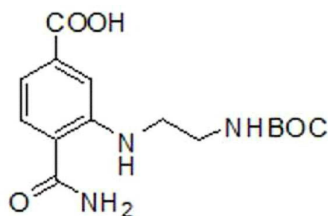


[1647]

[1648] 단계 1 에서 2-테트라히드로푸르푸릴아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에따라 제조했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한

MS (EI): 265 (MH^+)

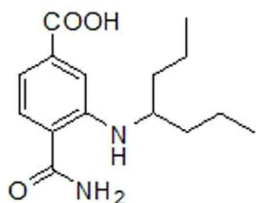
[1649] 4-(아미노카르보닐)-3-([2-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-에틸]아미노)-벤조산:



[1650]

[1651] 단계 1 에서 N-Boc-에틸렌디아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI): 324 (MH^+).

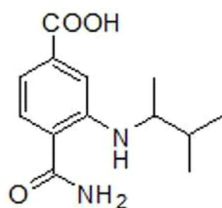
[1652] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-프로필부틸)아미노]벤조산:



[1653]

[1654] 단계 1 에서 4-헵틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 279 (MH^+).

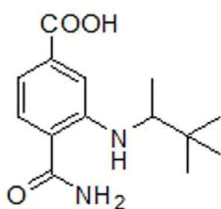
[1655] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1,2-디메틸프로필)아미노]벤조산:



[1656]

[1657] 단계 1 에서 1,2-디메틸프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

[1658] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]벤조산:

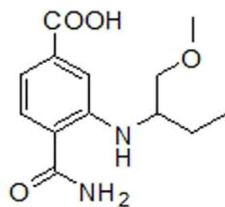


[1659]

[1660] 단계 1 에서 1,2,2-트리메틸프로필아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS

(EI): 265 (MH^+).

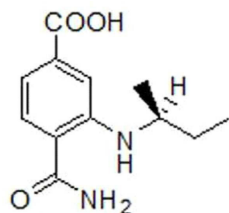
[1661] 4-(아미노카르보닐)-3-({1-[(메틸옥시)메틸]프로필}아미노)벤조산:



[1662]

[1663] 단계 1 에서 2-아미노-1-메틸옥시부탄을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 267 (MH^+).

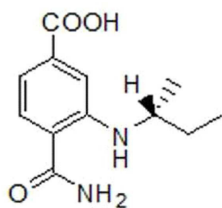
[1664] 4-(아미노카르보닐)-3-({(1S)-1-메틸프로필}아미노)벤조산:



[1665]

[1666] 단계 1 에서 (S)-(+)-2-부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

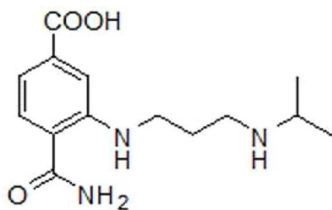
[1667] 4-(아미노카르보닐)-3-({(1R)-1-메틸프로필}아미노)벤조산:



[1668]

[1669] 단계 1 에서 (R)-(-)-2-부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

[1670] 4-(아미노카르보닐)-3-({3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필}아미노)벤조산:

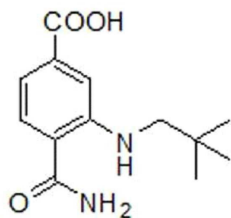


[1671]

[1672] 단계 1 에서 N-이소프로필-1,3-프로판디아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 에

대한 MS (EI): 507.2 (MH^+).

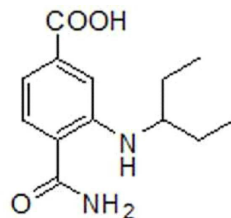
[1673] 4-(아미노카르보닐)-3-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤조산:



[1674]

[1675] 단계 1 에서 네오펜틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

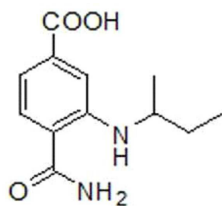
[1676] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산:



[1677]

[1678] 단계 1 에서 3-아미노펜탄을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

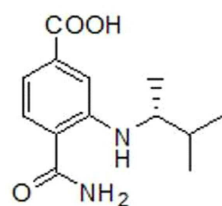
[1679] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-메틸프로필)아미노]벤조산:



[1680]

[1681] 단계 1 에서 2-아미노부탄을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

[1682] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤조산:

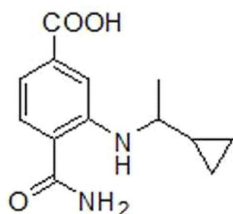


[1683]

[1684] 단계 1 에서 (2R)-3-메틸부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): 13.02 (s, 1H), 8.30-8.24 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69-7.64 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.98 (d, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.09-1.04 (d, 3H), 0.97-0.93 (d, 3H), 0.91-0.87 (d, 3H). C₁₃H₁₈N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 251 (MH⁺).

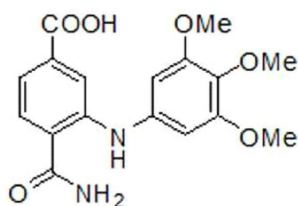
[1685] 4-(아미노카르보닐)-3-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤조산:



[1686]

[1687] 단계 1 에서 1-시클로프로필에탄아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.02 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.18 (d, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.24 (m, 2H). C₁₃H₁₆N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 247 (M-H).

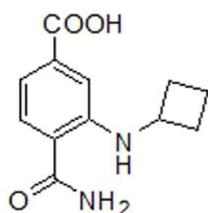
[1688] 4-(아미노카르보닐)-3-([3,4,5-트리스(메틸옥시)페닐]아미노)벤조산:



[1689]

[1690] 단계 1 에서 3,4,5-트리메톡시아닐린을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. C₁₇H₁₈N₂O₆ 에 대한 MS (EI): 345 (M-H).

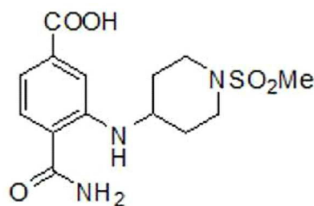
[1691] 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로부틸아미노) 벤조산:



[1692]

[1693] 단계 1 에서 시클로부틸아민을 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. C₁₂H₁₄N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 233 (M-H).

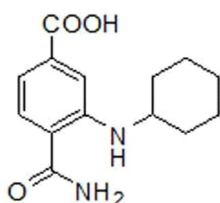
[1694] 4-(아미노카르보닐)-3-([1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노)벤조산:



[1695]

[1696] 단계 1 에서 메틸설포닐-피페리딘-4-일아민히드로클로라이드를 사용하여 시약 제조 39 의 방법에 따라 제조했다. $C_{14}H_{19}N_3O_5S$ 에 대한 MS (EI): 340 (M-H).

[1697] 시약 제조 40: 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥실아미노)벤조산:



[1698]

[1699] 단계 1: 가압 용기에 실시예 11 (단계 1, 2)에 기재된 바와 같이 제조된 벤질 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (150 mg, 0.47 mmol), 탄산세슘 (310 mg, 0.95 mmol), 시클로헥실아민 (108 μ l, 0.95 mmol), XANTPHOS (27 mg, 0.047 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (21 mg, 0.023 mmol), 및 디옥산 (3 ml)을 첨가했다. 용기를 밀봉하고, 4시간 동안 95°C로 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 4-시아노-3-(시클로헥실아미노)벤조에이트 (118 mg, 0.35 mmol, 75% 수율)을 황색 시럽으로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.45-7.30 (m, 7H), 7.27 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 3H); $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 에 대한 MS (EI): 333 (M-H).

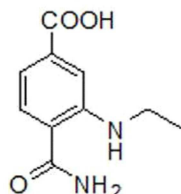
[1700] 단계 2: DMSO (2 ml) 중 벤질 4-시아노-3-(시클로헥실아미노)벤조에이트 (66.2 mg, 0.198 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (27.4 mg, 0.198 mmol), 그 다음 30% 수성 과산화수소 (5 방울)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석했다. 물을 첨가한 다음, 층을 분리했다. 그 다음, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% 에틸)로 정제하여 벤질 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥실아미노)벤조에이트 (45.0 mg, 0.128 mmol, 64% 수율)을 황색 필름으로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81 (d, 1H), 7.46-7.32 (m, 7H), 7.16 (dd, 1H), 5.77 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.45-1.23 (m, 4H); $C_{21}H_{24}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 353 (MH⁺).

[1701] 단계 3: 메탄올 (2 ml) 중 벤질 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥실아미노)벤조에이트 (45 mg, 0.128 mmol)의 용액에 Pd/C (10W%, Degussa 타입, 45 mg)을 첨가했다. 혼합물을 1기압의 수소 하에서 50분 동안 격렬히 교반했다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과로 제거하고, 여과물을 농축하여 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로헥실아미노)벤조산 (25 mg, 0.095 mmol, 74% 수율)을 황색 분말로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.59 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.52-

1.41 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 3H).

[1702] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

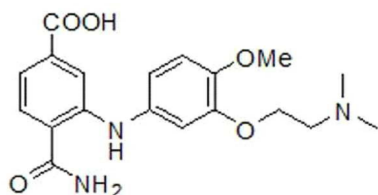
[1703] 4-(아미노카르보닐)-3-(에틸아미노)벤조산:



[1704]

[1705] 단계 1 에서 에틸아민을 사용하여 시약 제조 40 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.99-7.95 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 1.20 (t, 3H); $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 209 (MH^+).

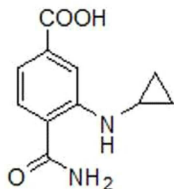
[1706] 4-(아미노카르보닐)-3-([3-([2-(디메틸아미노)에틸]옥시)-4-(메틸옥시)페닐]아미노)벤조산:



[1707]

[1708] 단계 1 에서 3-([2-(디메틸아미노)에틸]옥시)-4-(메틸옥시)페닐아민 (Gaster et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41(8), 1218-1235)을 사용하여 시약 제조 40 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 2.99 (s, 6H).

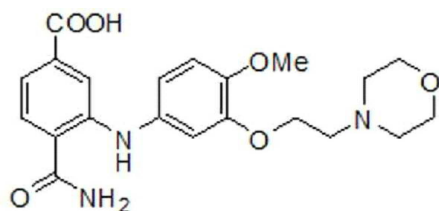
[1709] 4-(아미노카르보닐)-3-(시클로프로필아미노)벤조산:



[1710]

[1711] 단계 1 에서 시클로프로필아민을 사용하여 시약 제조 40 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 221 (MH^+).

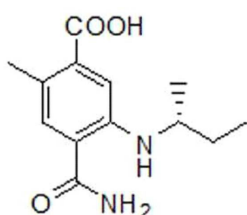
[1712] 4-(아미노카르보닐-3-[4-메톡시-3-(2-모르폴리노에톡시)페닐아미노]-벤조산:



[1713]

[1714] 단계 1 에서 4-메톡시-3-(2-모르폴리노에톡시)아닐린 (Witty et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4865-4871)을 사용하여 시약 제조 40 의 방법에 따라 제조했다. $C_{21}H_{25}N_3O_6$ 에 대한 MS (EI): 414 (M-H).

[1715] 시약 제조 41: (R)-5-(sec-부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산:



[1716]

[1717] 단계 1: 테트라히드로푸란 (180 ml) 및 메탄올 (45 ml) 중 4-브로모-2-메틸벤조산 (15.1 g, 0.070 mol) 의 냉각(0 °C)된 용액에(트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0M, 42 ml, 0.084 mol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 1시간 동안 교반하고, 이때, 이를 진공에서 농축하여 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (16 g, 100%)를 황색 오일로서 얻었다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.78 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). $C_9H_9BrO_2$ 에 대한 MS (EI): 230 (MH^+).

[1718] 단계 2: DMF (300 ml) 중 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (26.6 g, 0.116 mol) 의 용액에 아연 시아나이드 (8.1 g, 0.07 mol), 그 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6.7 g, 0.0058 mol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C 오일 배쓰에 넣고 2시간 동안 교반하고, 이때, 이를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 4-시아노-2-메틸벤조에이트 (18.1 g, 89%)를 백색 분말로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.97 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (br m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

[1719] 단계 3: 농축 황산 (130 ml) 중 메틸 4-시아노-2-메틸벤조에이트 (18.1 g, 0.103 mol) 의 용액을 -10°C로 냉각했다. 이 내부 온도를 유지하면서, 발연 니트르산 (15.6 ml)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 2.5시간 동안 0°C에서 교반하고, 이때, 이를 1.0 L의 얼음에 붓고, 그 다음, 에틸 아세테이트로 분할했다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조한 다음, 진공에서 농축했다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 분쇄하여 메틸 4-시아노-2-메틸-5-니트로벤조에이트 (14.8 g, 65%)를 백색 분말로서 얻었다. 표제 생성물을 9:1 위치이성질체 혼합물에서 주요 이성질체로서 분리했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), Major: 8.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); Minor: 8.07 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). $C_{10}H_8N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 238 ($M+H_2O$).

[1720] 단계 4: 아세트산 (250 ml) 중 메틸 4-시아노-2-메틸-5-니트로벤조에이트 (14.8 g, 0.0672 mol) 의 용액에 철 분말 (22.5 g, 0.40 mol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 이때, 이를 실

온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과물의 부피를 반으로 줄이고, 그 다음, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 유기 층을 10% 리튬 클로라이드, 그 다음, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세정했다. 유기 층을 추가 염수로세정하고, 무수 황산 마그네슘 상에서건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 메틸 5-아미노-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (11.7 g, 91%)를 담황색 분말로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 191 (MH^+).

[1721]

단계 5: THF (100 mL) 중 메틸 5-아미노-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (5.0 g, 0.0262 mol)의 용액에 구리 이오다이드 (5.0 g, 0.0262 mol), 디아이오도메탄 (10.5 mL, 0.131 mol) 및 이소아밀 니트라이트 (10.5 mL, 0.0786 mol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 85°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 이때, 이를 실온으로 냉각했다. 불균질 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 2% 디에틸 에테르에 대한 100% 헥산)으로 정제하고, 그 다음 헥산으로 분쇄하여 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (3.7 g, 76%)를 백색 분말로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.39 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1722]

단계 6: 1,4-디옥산 (25 mL) 중 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-메틸벤조에이트 (500 mg, 1.66 mmol)의 용액에 9,9-디메틸-4,5-(비스(디페닐포스포노)크산탄 (96 mg, 0.166 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐 (76 mg, 0.083 mmol), 탄산세슘 (1.08 g, 3.32 mmol) 및 (R)-부탄-2-아민 (506 μL , 4.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하고, 이때, 이를 실온으로 냉각했다. 불균질 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5% 에틸 아세테이트에 대한 100% 헥산)로 정제하여 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (300 mg, 73%)를 밝은 황색 오일로서 얻었다. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 247 (MH^+).

[1723]

단계 7: DMSO (1.5 mL) 중 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (300 mg, 1.22 mmol)의 냉각된 (0 °C) 용액에 30% 과산화수소 용액 (258 μL , 8.96 mmol) 및 탄산칼륨 (56 mg, 0.402 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 4시간 동안 교반하고, 이때, 이를 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트에 대한 100% 헥산)로 정제하여 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조에이트 (300 mg, 93%)를 황색 결정체로서 얻었다. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

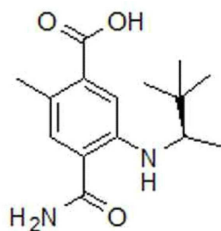
[1724]

단계 8: 메탄올 (2.0 mL) 및 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조에이트 (300 mg, 1.13 mmol)의 용액에 2.0M 수성 수산화나트륨 용액 (2.0 mL, 4.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 이때, 이를 실온으로 냉각하고, 모든 휘발성 물질을 회전 증발로 제거했다. 잔류 용액에, pH<2 까지 1.0M 수성 염산을서서히 첨가했다. 황색 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하여 (R)-5-(sec-부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산 (210 mg, 65%)를 얻었다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

[1725]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

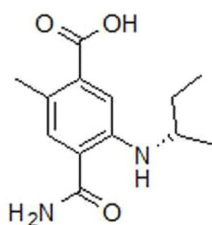
[1726] (R)-4-(아미노카르보닐)-5-(3,3-디메틸부탄-2-일아미노)-2-메틸벤조산:



[1727]

[1728] 단계 6 에서 (R)-3,3-디메틸부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 279 (MH^+).

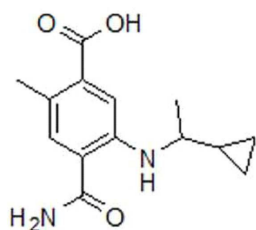
[1729] (S)-5-(sec-부틸아미노)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산:



[1730]

[1731] 단계 6 에서 (S)-부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

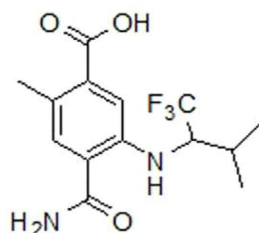
[1732] 4-(아미노카르보닐)-5-(1-시클로프로필에틸아미노)-2-메틸벤조산:



[1733]

[1734] 단계 6 에서 1-시클로프로필에탄아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{14}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 263 (MH^+).

[1735] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일아미노)벤조산:



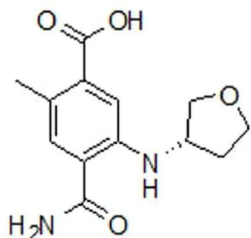
[1736]

[1737] 단계 6 에서 1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR

(400 MHz, CD₃OD): 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.02 (d, 3H); C₁₄H₁₇F₃N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 319 (MH⁺).

[1738]

(S)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(테트라히드로푸란-3-일아미노)벤조산:



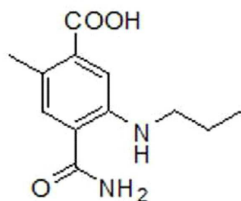
[1739]

[1740]

단계 6 에서 (S)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 12.95 (br s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H); C₁₃H₁₆N₂O₄ 에 대한 MS (EI): 265 (MH⁺).

[1741]

4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(프로필아미노)벤조산:



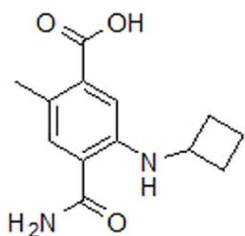
[1742]

[1743]

단계 6 에서 프로판-1-아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.45 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (q, 2H), 1.03 (t, 3H). C₁₂H₁₆N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 237 (MH⁺).

[1744]

4-(아미노카르보닐)-5-(시클로부틸아미노)-2-메틸벤조산:

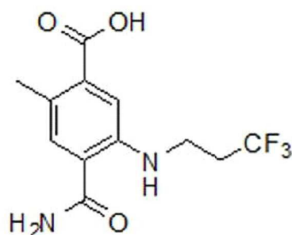


[1745]

[1746]

단계 6 에서 시클로부탄아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.43 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85 (m, 4H). C₁₃H₁₆N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 249 (MH⁺).

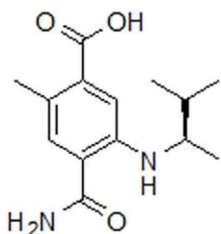
[1747] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)벤조산:



[1748]

[1749] 단계 6 에서 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민을사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 291 (MH^+).

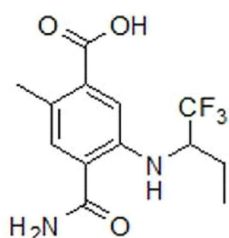
[1750] (R)-4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(3-메틸부탄-2-일아미노)벤조산:



[1751]

[1752] 단계 6 에서 (R)-3-메틸부탄-2-아민을사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{14}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI):265 (MH^+).

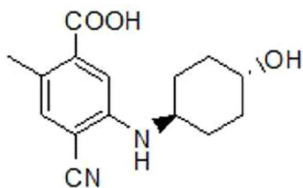
[1753] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일아미노)벤조산:



[1754]

[1755] 단계 6 에서 1,1,1 트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 염 (시약 제조 53 에서 합성됨)을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 305 (MH^+).

[1756] 4-시아노-5-(트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노)-2-메틸벤조산:

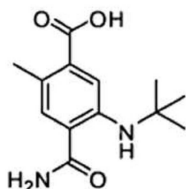


[1757]

[1758] 단계 6 에서 트랜스-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥산아민을 사용하여

[1759] 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조한 다음, Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M, *Protective Groups (Organic Synthesis 1999*, John Wiley 및 Sons, Inc., New York, NY) 에 기재된 바와 같이 실릴 보호기를 탈보호하고, 그때 단계 7을 생략했다. $C_{15}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 273 (M-H).

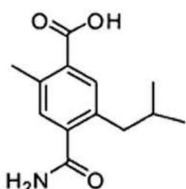
[1760] 4-(아미노카르보닐)-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-메틸벤조산:



[1761]

[1762] 단계 6 에서 1,1-디메틸에틸아민을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI) 251 (MH^+).

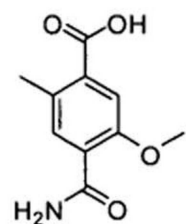
[1763] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(2-메틸프로필)벤조산:



[1764]

[1765] 단계 6 에서 이소부틸보론산을 사용하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.80-2.78 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.00-0.99 (d, 6H). $C_{13}H_{17}NO_3$ 에 대한 MS (EI): 236 (M-H).

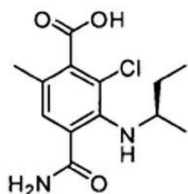
[1766] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(메톡시)벤조산:



[1767]

[1768] 단계 6을 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-메틸벤조에이트의 메틸 4-시아노-5-히드록시-2-메틸벤조에이트로의 전환 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364 에 기재된 방법에 따라)으로 대체한 다음, 아이오도메탄에 의한 페놀 알킬화하고, 단계 7 및 8 로 진행하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 7.69 (b, 1H), 7.63 (b, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); $C_{10}H_{11}NO_4$ 에 대한 MS (EI): 210 (MH^+).

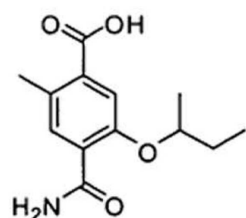
[1769] 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-6-메틸-3-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산:



[1770]

[1771] 단계 6 에서 (R)-1-메틸프로필아민을 사용하고, 그 다음, N-클로로숙신이미드엔 의한 수득한 아닐린의 염소화, 그 다음, 단계 7 및 8 로 진행하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{17}N_2O_3Cl$ 에 대한 MS (EI): 285 (MH^+).

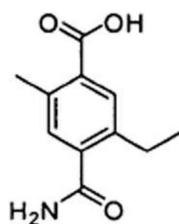
[1772] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(1-메틸프로필)옥시]벤조산:



[1773]

[1774] 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-메틸벤조에이트의 메틸 4-시아노-5-히드록시-2-메틸벤조에이트로의 전환 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364 에 기재된 방법에 따른)에 의한 단계 6 의 대체, 그 다음, 페놀 알킬화 with 2-브로모부탄에 의한 페놀 알킬화, 그 다음, 단계 7 및 8 로 진행하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{13}H_{17}NO_4$ 에 대한 MS (EI): 252 (MH^+).

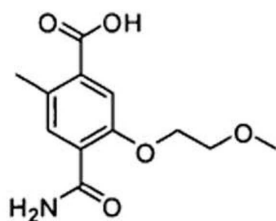
[1775] 4-(아미노카르보닐)-5-에틸-2-메틸벤조산:



[1776]

[1777] Synlett 1996, 5, 473-474 에 기재된 방법에 따른 단계 6 에서 에틸마그네슘 클로라이드를 사용하고, 그 다음, 단계 7 및 8 로 진행하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (q, 2H), 1.14 (t, 3H). $C_{11}H_{13}NO_3$ 에 대한 MS (EI): 208 (MH^+).

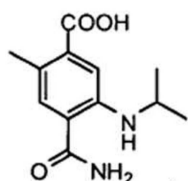
[1778] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-([2-(메틸옥시)에틸]옥시)벤조산:



[1779]

[1780] 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-메틸벤조에이트의 메틸 4-시아노-5-히드록시-2-메틸벤조에이트로의 전환(Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364 에 기재된 방법에 따른)에 의한 단계 6 의 대체, 그 다음, 페놀 알킬화 2-브로모에틸 메틸 에테르에 의한 페놀 알킬화, 그 다음, 단계 7 및 8 로 진행하여 시약 제조 41 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{15}NO_5$ 에 대한 MS (EI): 254 (MH^+).

[1781] 시약 제조 42: 4-(아미노카르보닐)-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조산:



[1782]

[1783] 단계 1: 메틸 5-아미노-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (시약 제조 41 의 단계 4 에서 합성됨) (240 mg, 1.26 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (7 ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.6 ml, 7.57 mmol), 아세톤 (0.28 ml, 3.79 mmol), 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 (802 mg, 3.78 mmol)로 45°C에서 20분 동안 처리했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 급랭시키고, 디클로로메탄으로 분할했다. 수성 부분을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10% 디클로로메탄)로 정제하여 메틸 4-시아노-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조에이트 (224 mg, 0.96 mmol, 76% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 에 대한 MS (EI): 233 (MH^+).

[1784]

단계 2: 메틸 4-시아노-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조에이트 (224 mg, 0.96 mmol)을 DMSO (2 ml)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 30% 과산화수소수 (0.2 ml) 및 탄산칼륨 (42.6 mg, 0.31 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 10% 수성 리튬 클로라이드 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 15-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 4-아미노카르보닐-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조에이트 (202 mg, 0.81 mmol, 83% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 5.70 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.26-1.24 (m, 6H); $C_{13}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

[1785]

단계 3: 메틸 4-아미노카르보닐-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조에이트 (202 mg, 0.81 mmol)을 메탄올 (3 ml)에 용해시키고, 1M 수산화나트륨 (3 ml, 3 mmol)로 45°C에서 1.5시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 수성 잔류물을 얻고, 이를 1 N 염산으로 pH ~3 으로 산성화했다. 침전물을 여과로

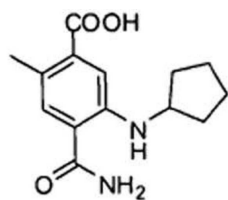
수집하고, 물로 세정하고 건조하여 4-아미노카르보닐-5-(이소프로필아미노)-2-메틸벤조산 (99.5 mg, 0.42 mmol, 52% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12.95 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 237 (MH^+).

[1786]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여, 하기 개시 시약을 제조했다. 알데히드를 (단계 1)에 대해 치환체로서 사용할 경우에, 아세트산을 일반적으로 트리플루오로아세트산 대신에 사용했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1787]

4-(아미노카르보닐)-5-(시클로펜틸아미노)-2-메틸벤조산:



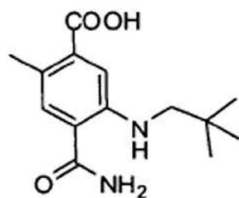
[1788]

[1789]

단계 1 에서 시클로펜타논을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12.90 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H); $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 263 (MH^+).

[1790]

4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(네오펜틸아미노)벤조산:



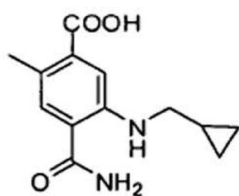
[1791]

[1792]

단계 1 에서 피발알데히드를 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12.94 (br s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.87 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.97 (m, 9H); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

[1793]

4-(아미노카르보닐)-5-(시클로프로필메틸아미노)-2-메틸벤조산:



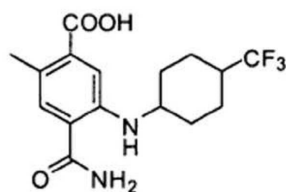
[1794]

[1795]

단계 1 에서 시클로프로판카르브알데히드를 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. ^1H NMR (400 MHz,

d_6 -DMSO): δ 12.89 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (t, 3H), 1.07-1.04 (m, 1H), 0.52-0.47 (m, 2H), 0.25-0.21 (m, 2H); $C_{13}H_{16}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 249 (MH^+).

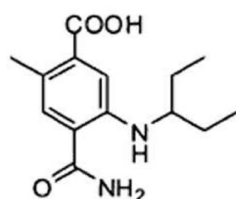
[1796] 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥실아미노] 벤조산:



[1797]

[1798] 단계 1 에서 4-(트리플루오로메틸)시클로헥사논을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $C_{16}H_{19}F_3N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 345 (MH^+).

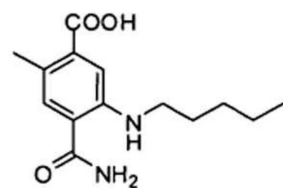
[1799] 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산:



[1800]

[1801] 단계 1 에서 펜탄-3-온을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H 매립), 2.41 (s, 3H), 1.68-1.46 (m, 4H), 0.94 (t, 6H); $C_{14}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

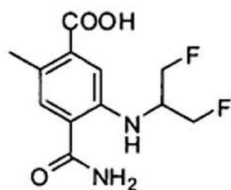
[1802] 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-(펜틸아미노)벤조산:



[1803]

[1804] 단계 1 에서 *n*-펜탄알을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

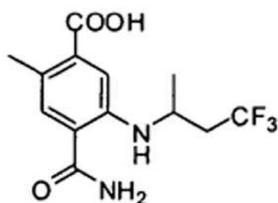
[1805] 4-아미노카르보닐-5-(1,3-디플루오로프로판-2-일아미노)-2-메틸벤조산:



[1806]

[1807] 단계 1 에서 1,3-디플루오로프로판-2-올을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H); $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

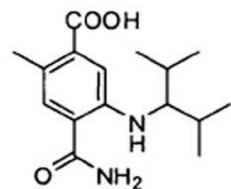
[1808] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)아미노]-벤조산:



[1809]

[1810] 단계 1 에서 4,4,4-트리플루오로부탄-2-올을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 305 (MH^+).

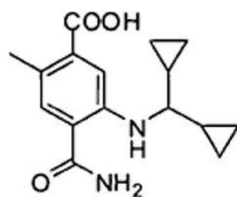
[1811] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[[2-메틸-1-(1-메틸에틸)프로필]아미노]-벤조산:



[1812]

[1813] 단계 1 에서 2,4-디메틸펜탄-3-올을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.85 (br s, 1H), 8.05-7.99 (d, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 12H); $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 293 (MH^+).

[1814] 4-(아미노카르보닐)-5-[(디시클로프로필메틸)아미노]-2-메틸벤조산:

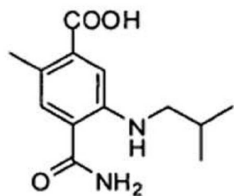


[1815]

[1816] 단계 1 에서 디시클로프로필메탄올을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS

(EI): 293 (MH^+).

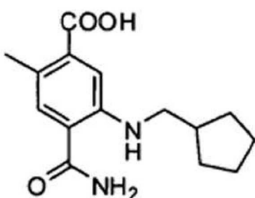
[1817] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산:



[1818]

[1819] 단계 1 에서 비소부티르알데히드를 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 251 (MH^+).

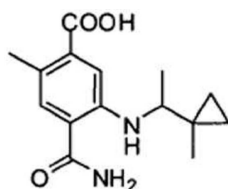
[1820] 4-(아미노카르보닐)-5-[(시클로펜틸메틸)아미노]-2-메틸벤조산:



[1821]

[1822] 단계 1 에서 시클로펜탄카르복스알데히드를 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 277 (MH^+).

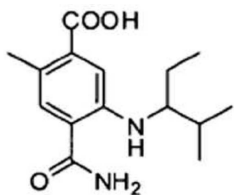
[1823] 4-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-([1-(1-메틸시클로프로필)-에틸]아미노)벤조산:



[1824]

[1825] 단계 1 에서 메틸 1-메틸시클로프로필 케톤을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 277 (MH^+).

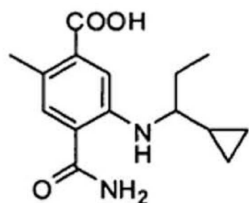
[1826] 4-아미노카르보닐-2-메틸-5-(2-메틸펜탄-3-일아미노)벤조산:



[1827]

[1828] 단계 1 에서 2-메틸펜탄-3-온을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다.

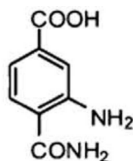
[1829] 4-아미노카르보닐-5-(1-시클로프로필프로필아미노)-2-메틸벤조산:



[1830]

[1831] 단계 1 에서 1-시클로프로필프로판-1-온을 사용하여 시약 제조 42 의 방법에 따라 합성했다.

[1832] 시약 제조 43: 3-아미노-4-(아미노카르보닐)벤조산:

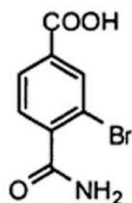


[1833]

[1834] 단계 1: 4-(메톡시카르보닐)-3-니트로벤조산 (100 g, 0.44 mol)을 농축 수성 암모니아 (37 wt%, 500 mL)에 포획시키고, 수득한 황색 용액을 실온에서 12시간에 걸쳐 교반했다. 그 다음, 용액을, 회전 증발로 약 300 mL 까지 부피를 감소시키고, 용액을, 농축 수성 염산의 적가로 pH 2 로 산성화했다. 증점 침전물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 4-(아미노카르보닐)-3-니트로벤조산 (51 g, 60% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.42 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (d, 1H).

[1835] 단계 2: 4-(아미노카르보닐)-3-니트로벤조산 (2.00 g, 9.52 mmol)을 물 (50 mL)에 현탁시키고, 중탄산나트륨 (0.80 g, 9.52 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 10% Pd/C (300 mg)의 존재에서 30 psi 에서 16시간 수소화했다. 그 다음, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 농축 염산의 첨가로 산성화하고, 수득한 고형물을 여과로 수집하고, 진공에서 건조하여 3-아미노-4-(아미노카르보닐)벤조산 (1.70 g, 99% 수율)을 얻었다. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 179 (M-H).

[1836] 시약 제조 44: 3-브로모-4-(아미노카르보닐)벤조산:



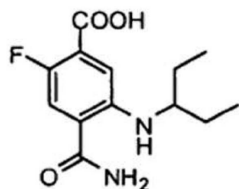
[1837]

[1838] 단계 1: 메틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (Wang, G. T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(1), 153 에 기재된 바와 같이 제조됨) (130 mg, 0.54 mmol)을 DMSO (1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 30% 수성 과산화수소 (0.1 mL) 및 탄산칼륨 (23.9.0 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 10% 수성 리튬 클로라이드 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 메틸 3-브로모-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (정량적수율)을 황색 오일로서 얻었다. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}_3$ 에 대한 GCMS: 257, 259 (M^+).

[1839] 단계 2: 메틸 3-브로모-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (0.54 mmol)을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 1M 수성 수산화나트륨 (1 mL)으로 45°C 에서 3시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 수성 잔

류물을 얻고, 이를 1 N 수성 염산으로 pH ~3 으로 산성화했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 3-브로모-4-(아미노카르보닐)벤조산 (69.4 mg, 0.28 mmol, 전체 53%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 13.47 (br s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H); $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_3$ 에 대한 MS (EI): 242, 244(M-H).

[1840] 시약 제조 45: 4-(아미노카르보닐)-2-플루오로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산:



[1841]

[1842]

단계 1: THF (24 ml) 및 메탄올 (6 ml) 중 4-브로모-2-플루오로벤조산 (2.0 g, 9.1 mmol) 의 용액에 0℃에서 헥산(2.0 M, 5.46 ml, 10.9 mmol) 중 (트리메틸실릴)디아조메탄의 용액을 첨가했다. 황색 용액을 1시간에 걸쳐 실온으로 점차 따뜻하게 했다. 휘발성물질을 제거하고, 잔류물을 수성 염산 (1 M)으로 처리했다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 (2.7 g, 정량적 수율)을 얻었다. 이 물질을 추후 단계에서 추가 정제없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.85-7.81 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H); $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$ 에 대한 MS (EI): 232, 234 (MH^+).

[1843]

단계 2: DMF (50 ml) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 (9.1 mmol) 의 용액에 아연 시아나이드 (641 mg, 5.5 mmol), 그 다음 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.05 g, 0.91 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 3시간 동안 교반했다. 이 시점에서, 추가 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (500 mg, 0.43 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 추가 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각했다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 불용성 고형물을 셀라이트를 통해 여과로 제거했다. 그 다음, 층을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 10% 수성 리튬 클로라이드로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 4-시아노-2-플루오로벤조에이트 (1.36 g, 7.6 mmol, 84% 수율)을 얻었다.

[1844]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.06 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$ 에 대한 MS (EI): 179 (M^+).

[1845]

단계 3: 메틸 4-시아노-2-플루오로벤조에이트 (1.61 g, 9.0 mmol)를 함유하는 플라스크에 발연 니트르산 (15 ml), 그 다음, 농축 황산 (4 ml)을 첨가했다. 혼합물을 45℃로 15시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각했다. 그 다음, 용액을 빙수에 붓고, 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 메틸 4-시아노-2-플루오로-5-니트로벤조에이트 (859 mg, 3.83 mmol, 43% 수율)을 얻었다.

[1846]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.95 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.04 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS (EI): 224 (M^+).

[1847]

단계 4: 아세트산 (15 ml) 중 메틸 4-시아노-2-플루오로-5-니트로벤조에이트 (785 mg, 3.5 mmol) 의 용액에 질 분말 (1.17 g, 21.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반했다. 그 다음, 불용성 고형물을 셀라이트를 통해 여과로 제거했다. 물을 여과물에 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류

물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 5-아미노-4-시아노-2-플루오로벤조에이트 (463 mg, 2.38 mmol, 68% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 193 (M-H).

[1848]

단계 5: THF (13 ml) 중 메틸 5-아미노-4-시아노-2-플루오로벤조에이트 (437 mg, 2.2 mmol) 의 용액에 구리(I) 이오다이드 (419 mg, 2.2 mmol), 디아이오도메탄 (890 μl , 11 mmol), 및 이소아밀 니트라이트 (890 μl , 6.6 mmol)을 첨가했다. 용액을 4시간 동안 환류, 가열한 다음, 실온으로 냉각했다. 에틸 아세테이트로 희석한후, 물을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 2염기 여과물을 분할했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 그 다음, 잔류물에 대해 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 불순한 메틸 4-시아노-2-플루오로-5-아이오도벤조에이트 (452 mg, ~ 63% 순도, ~ 0.93 mmol)를 얻었다. 물질의 나머지는 주로 메틸 4-시아노-2-플루오로벤조에이트로 이루어져 있었고, 추가 정제없이 추후 반응에서 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.44 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.97 (s, 3H); $\text{C}_8\text{H}_5\text{FINO}_2$ 에 대한 MS (EI): 305 (M^+).

[1849]

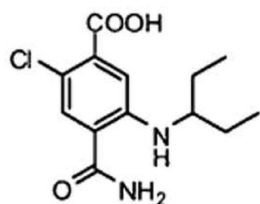
단계 6: 가압 용기에 상기 메틸 4-시아노-2-플루오로-5-아이오도벤조에이트 (~ 0.93 mmol), 탄산세슘 (606 mg, 1.86 mmol), 펜탄-3-아민 (325 μl , 2.79 mmol), XANTPHOS (54 mg, 0.093 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (43 mg, 0.047 mmol), 및 디옥산 (4 ml)을 첨가했다. 용기를 밀봉하고, 95°C로 ~17시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 행구었다. 그 다음, 여과물을 농축했다. 잔류물에 대하여 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트). 목적 프로세스를 함유하는 용리액을 수집하고, 농축하여 불순한 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 DMSO (6 ml)에 용해시키고, 탄산칼륨 (111 mg, 0.8 mmol) 및 30% 수성 과산화수소 (150 μl)으로 처리했다. 실온에서 30분 동안 교반한후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 용액을 물 및 10% 수성 리튬 클로라이드의 혼합물로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된유기 추출물을 10% 수성 리튬 클로라이드로 세정하고, 황산마그네슘 상에서건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 구배 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 4-(아미노카르보닐)-2-플루오로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (73.7 mg, 0.26 mmol, 28% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.86 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

[1850]

단계 7: 메탄올 (1 ml) 중 메틸 4-(아미노카르보닐)-2-플루오로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (73.7 mg, 0.26 mmol) 의 용액에 0°C에서 1 N 수산화나트륨 (520 μl , 0.52 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 따뜻하게 했다. 디클로로메탄 (500 μl)을 첨가하여 용해도를 개선하고, 균질 용액을 3.5 시간 동안 실온에서 교반했다. 1 N 염산 (500 μl)으로 산성화한 후, 휘발성 용매를회전 증발로 제거했다. 그 다음, 불용성 고형 물질을, 여과로수성 잔류물로부터 분리했다. 고형물을 건조하여 4-(아미노카르보닐)-2-플루오로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산 (61.7 mg, 0.23 mmol, 88% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.41 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H 매립), 1.68-1.46 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

[1851]

시약 제조 46: 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산



[1852]

[1853]

단계 1: 가압 용기에 에틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (500 mg, 1.97 mmol), 탄산세슘 (1.28 g, 3.94 mmol),

펜탄-3-아민 (688 μl , 5.90 mmol), XANTPHOS (114 mg, 0.20 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (90 mg, 0.10 mmol), 및 디옥산 (3 ml)을 첨가했다. 용기를 밀봉하고, 95°C로 15시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 그 다음, 여과물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-시아노-3-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (315 mg, 1.21 mmol, 61% 수율)을 황색 시럽으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.43 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 0.96 (t, 6H); $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 261 (MH^+).

[1854]

단계 2: DMF 중 에틸 4-시아노-3-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (315 mg, 1.21 mmol)의 용액에 *N*-클로로숙신이미드 (162 mg, 1.21 mmol)을 첨가하고, 및 용액을 45°C로 24시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 그 다음, 유기 용액을 물 및 10% 수성 리튬 클로라이드의 혼합물로 세정했다. 수성 와시(wash)를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다.

[1855]

단계 3: 그 다음, 상기 잔류물을 DMSO (6 ml)에 용해시키고, 탄산칼륨 (167 mg, 1.21 mmol) 및 30% 수성 과산화수소 (150 μl)로 실온에서 5.5시간 동안 처리했다. 에틸 아세테이트로 희석한후, 물을 반응 혼합물에 첨가했다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 10% 수성 리튬 클로라이드로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (126.5 mg, 0.40 mmol, 33% 수율)을 황색 필름으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.86 (br s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 0.93 (t, 6H); $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 313 (MH^+).

[1856]

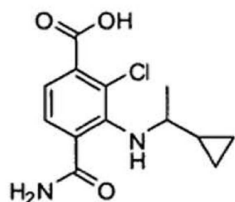
단계 4: 메탄올 (2 ml) 중 에틸 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조에이트 (126.5 mg, 0.40 mmol)의 용액에 2 N 수성 수산화나트륨 (400 μl , 0.80 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 4.5시간 동안 실온에서 교반했다. 1 N 염산 (800 μl)으로 산성화한 후, 휘발성 용매를 제거했다. 그 다음, 불용성 고형 물질을, 여과로 수성 잔류물로부터 분리했다. 고형물을 건조하여 4-(아미노카르보닐)-2-클로로-5-(펜탄-3-일아미노)벤조산 (73 mg, 0.26 mmol, 64% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.65 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H 매립), 1.69-1.47 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

[1857]

유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

[1858]

4-(아미노카르보닐)-2-클로로-3-[(1-시클로프로필에틸)아미노]벤조산:



[1859]

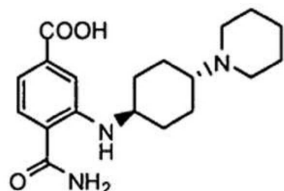
[1860]

먼저 단계 2를 수행하여 에틸 3-브로모-2-클로로-4-시아노벤조에이트 및 에틸 5-브로모-2-클로로-4-시아노벤조에이트의 혼합물을 얻은 다음, 1-시클로프로필에틸아민을 사용하여 단계 1을 수행하고, 그 다음, 단계 3 및 4를

수행하여 시약 제조 46 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.49(d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.84 (q, 2H), 1.17(d, 3H), 0.9-0.76(m, 1H), 0.3-0.26(m, 2H), 0.04-0.00 (m, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 284 (MH^+).

[1861]

시약 제조 47: 4-(아미노카르보닐)-3-[트랜스-4-(피페리딘-1-일)시클로헥실아미노]벤조산:



[1862]

[1863]

단계 1: 디옥산 (13 ml) 중 에틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (0.82 g, 3.24 mmol), 1,1-디메틸에틸 (트랜스-4-아미노시클로헥실)카바메이트 (0.69g, 3.24 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.148 g, 0.16 mmol), XANTPHOS (0.19 g, 0.32 mmol) 및 탄산세슘 (1.48 g, 4.54 mmol) 의 혼합물을 15시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각시, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하고, 5:1 내지 4:1 의 헥산:에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-시아노-3-[(트랜스-4-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐)아미노]시클로헥실아미노]벤조에이트 (0.370 g, 30% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.59 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.46, 1.22 (m, 16H).

[1864]

단계 2: 에틸 4-시아노-3-[(트랜스-4-((1,1-디메틸에틸)옥시)카르보닐)아미노]시클로헥실아미노]벤조에이트 (0.37 g, 0.97 mmol)을 디클로로메탄 (2 ml) 및 트리플루오로아세트산 (2 ml)의 혼합물에서 실온에서 1시간 동안 교반했다. 용매를 회전 증발시키고, 잔류물을 진공에서 건조하여 에틸 3-[(트랜스-4-아미노시클로헥실)아미노]-4-시아노벤조에이트 (0.490 g, 99% 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 288 (MH^+).

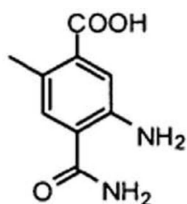
[1865]

단계 3: 에틸 3-[(트랜스-4-아미노시클로헥실)아미노]-4-시아노벤조에이트 (0.490 g, 0.96 mmol), 탄산칼륨 (0.66g, 4.78 mmol) 및 1,5 디브로모펜탄 (0.130 μl , 0.96 mmol)의 혼합물을 디메틸포름아미드 (10 ml)에서 실온에서 48시간 동안 교반했다. 그 다음, 물 (20 ml)을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2x10 ml)로 추출했다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을, 디클로로메탄 (5% 내지 10%) 중 메탄올을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-시아노-3-[(트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실)아미노]벤조에이트 (0.145 g, 43% 수율)을 얻었다. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 356 (MH^+).

[1866]

단계 4: DMSO (0.5 ml) 중 에틸 4-시아노-3-[(트랜스-4-피페리딘-1-일시클로헥실)아미노]벤조에이트 (0.145 g, 0.41 mmol) 의 용액에 30% 과산화수소 용액 (0.078 ml, 0.81 mmol) 및 탄산칼륨 (0.014 g, 0.10 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반했다. 그 다음, 메탄올 (1.5 ml) 및 물 (0.5ml)의 혼합물, 그 다음, 수산화칼륨 (0.046 g, 0.81 mmol)을 첨가하고, 용액을 55℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 1 N 수성 염산의 첨가로 pH 5 로 산성화하고, 동결건조하여 조 4-(아미노카르보닐)-3-(트랜스-4-(피페리딘-1-일)시클로헥실아미노]벤조산을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 346 (MH^+).

[1867] 시약 제조 48: 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조산:



[1868]

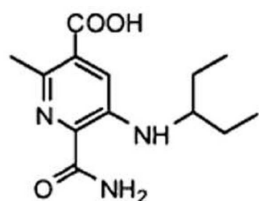
[1869] 단계 1: 메틸 5-아미노-4-시아노-2-메틸벤조에이트 (151 mg, 0.79 mmol) (시약 제조 41 에 따라 합성됨)을 DMSO (1.5 mL)에 용해시켰다. 30% 과산화수소수 (0.3 mL) 및 탄산칼륨 (35 mg, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트(3x2)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 분취 역상 HPLC로 정제하여 메틸 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조에이트 (108 mg, 0.52 mmol, 66% 수율)을 얻었다. NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); C₁₀H₁₂N₂O₃에 대한 MS (EI): 209 (MH⁺).

[1870]

단계 2: 메틸 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-메틸벤조에이트 (108 mg, 0.52 mmol)을 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 1M 수산화나트륨 (1.5 mL, 1.5 mmol)으로 1시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 농축하여 수성 잔류물을 얻고, 이를 1 N 염산으로 pH ~3으로 산성화했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조하여 5-아미노-4-카르바미드-2-메틸벤조산 (60.8 mg, 0.31 mmol, 61% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.95 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.75 (br s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1871]

시약 제조 49: 6-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코틴산:



[1872]

[1873] 단계 1: DMF (50 mL) 중 에틸 5-아미노-2-메틸니코티네이트 (Fanta, P. E. J. Am. Chem. Soc. **1953**, 75, 737) (4.1 g, 22.78 mmol)의 용액에 NBS (4.46 g, 25.06 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다 (3x100 mL). 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 용매의 증발 후, 잔류물을 에탄올로 분쇄하여 에틸 5-아미노-6-브로모-2-메틸니코티네이트 (5.2 g, 88% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56 (s, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (br, s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H). C₉H₁₁BrN₂O₂에 대한 MS (EI): 259.1 (MH⁺).

[1874]

단계 2: 에틸 아세테이트 (30 mL) 중 에틸 5-아미노-6-브로모-2-메틸니코티네이트 (1.267 g, 4.89 mmol)의 용액에 3-펜탄논 (0.463 g, 5.38 mmol), 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 (1.244 g, 5.868 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.15 g, 9.78 mmol)을 실온에서 첨가했다. 밤새 실온에서 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.6 g, 2.83 mmol)의 다른 부분을 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 6시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급랭시켰다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 용매의 증발 후, 에틸 6-브로모-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코티네이트 (1.20g, 74.6% 수율)을, 용리액으로서 7% 에틸 아세테이트/헥산을사

용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35(s, 1H), 4.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.10 (br, s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.42(t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.0 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 329.1 (MH^+).

[1875]

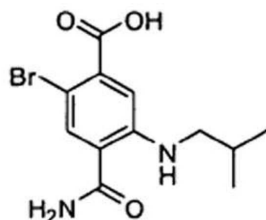
단계 3: 아세트니트릴 (30 ml) 중 에틸 6-브로모-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코티네이트 (1.202 g, 3.65 mmol) 의 용액에 나트륨 시아나이드 (0.357 g, 7.3 mmol), 트리부틸주석 클로라이드 (1.306 g, 4.015 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dpppf})_3$ (0.298 g, 0.365 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 88°C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (3ml×100 ml)로 추출했다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 용매의 증발 후, 에틸 6-시아노-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코티네이트 (0.59 g, 59% 수율)을 칼럼 크로마토그래피로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.56(s, 1H), 4.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.35 (br, s, 1H), 3.40 a9m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.42(t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.0 (t, 6H). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 276.2 (MH^+).

[1876]

단계 4: DMSO (10 ml) 중 6-시아노-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코티네이트 (0.543 g, 1.97 mmol) 의 용액에 50% 수성 과산화수소 (0.2441 g, 3.55 mmol) 및 탄산칼륨 (0.068 g, 0.49 mmol)을 10°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (2 ml) 및 메탄올 (10 ml) 중 수산화칼륨 (0.22 g, 3.94 mmol) 의 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 추가 2시간 동안 45°C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, pH 7 로 중화시켰다. 6-(아미노카르보닐)-2-메틸-5-(펜탄-3-일아미노)니코틴산 (0.453 g, 87%)을 여과 및 건조로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-\text{D}_4$): 7.62(s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.52(m, 2H), 0.95(t, $J = 7.20$ Hz, 6H). $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 267.2 (MH^+).

[1877]

시약 제조 50: 1: 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산:



[1878]

[1879]

단계 1: 디옥산 (10 ml) 중 에틸 3-브로모-4-시아노벤조에이트 (500 mg, 2.08 mmol), 2-메틸프로판-1-아민 (250 μl , 4.16 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 mg, 5 mol%), Xantphos (120 mg, 10 mol%) 및 칼륨 포스페이트 (959 mg, 4.16 mmol) 의 혼합물을 밤새 95°C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 농축하고, 그 다음, 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-시아노-3-[(2-메틸프로필아미노)]벤조에이트 (393 mg, 76.7 %)를 황색 고형물로서 얻었다. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI): 247.1 (MH^+).

[1880]

단계 2: DMF (10 ml) 중 에틸 4-시아노-3-[(2-메틸프로필아미노)]벤조에이트 (393 mg, 1.60 mmol) 의 용액에 N-브로모숙신이미드 (284 mg, 1.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 45°C에서 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 물로 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-브로모-4-시아노-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조에이트 (374 mg, 72.0 %)를 황색 고형물로서 얻었다. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 MS (EI):

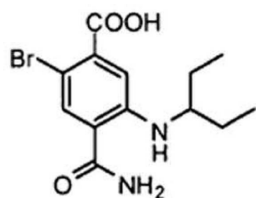
324 (M^+).

[1881] 단계 3: DMSO (10 ml) 중 에틸 2-브로모 4-시아노-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조에이트 (374 mg, 1.15 mmol)의 용액에, 탄산칼륨 (51 mg, 0.37 mmol) 및 수성 과산화수소 (645 μ l, 6.31 mmol)을 계속해서 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(아미노)-2-브로모-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조에이트 (315 mg, 85.0 %)을 결정형 고형물로서 얻었다. $C_{14}H_{19}BrN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 342.1 (M^+).

[1882] 단계 4: 메탄올 (20 ml) 중 에틸 2-브로모-4-(아미노카르보닐)-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조에이트 (315 mg, 0.91 mmol)의 용액에 1 N 수성 수산화나트륨 (15 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 45°C에서 교반했다. 그 다음, 혼합물을 회전 증발로 농축하고, 물로 희석한 다음, 1 N 수성 염산 첨가로 pH 2로 조정하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 정치했다. 결정형 고형물을 여과로 수집하고, 물로 세정한 다음, 건조하여 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(2-메틸프로필)아미노]벤조산 (250 mg, 87.1 %)를 얻었다. $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 315.1 (MH^+).

[1883] 유사한 합성 기술을 사용하고 대안적인 개시 시약으로 치환하여 하기 시약을 제조했다. 달리 지적하지 않으면, 대안적인 개시 물질을 상업적으로 얻었다.

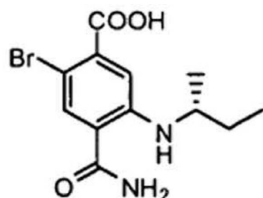
[1884] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1-에틸프로필)아미노]벤조산.



[1885]

[1886] 단계 1에서 펜탄-3-아민을 사용하여 시약 제조 50의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 13.40 (broad s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (broad s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 6.94 (s, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.86 (t, 3H). $C_{13}H_{17}BrN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 330 (MH^+).

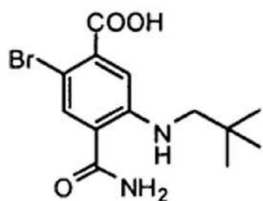
[1887] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노]벤조산.



[1888]

[1889] 단계 1에서 (2R)-부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 50의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 13.42 (broad s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (broad s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (broad s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.10 (d, 3H), 0.87 (t, 3H). $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 317 (MH^+).

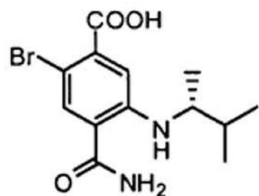
[1890] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(2,2-디메틸프로필)아미노]벤조산.



[1891]

[1892] 단계 1 에서 2,2-디메틸프로판-1-아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.83 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.03 (s, 9H); $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 329, 331 (MH^+ , Br 동위원소).

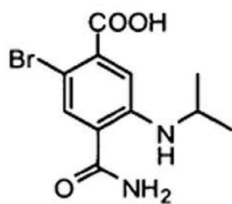
[1893] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1R)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤조산.



[1894]

[1895] 단계 1 에서 (2R)-3-메틸부탄-2-아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.36 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.87 (d, 3H). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 330 (MH^+).

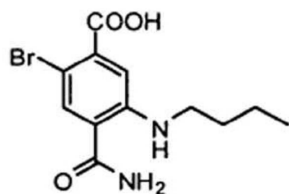
[1896] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1-메틸에틸)아미노]벤조산.



[1897]

[1898] 단계 1 에서 프로판-2-아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.07 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 1.15 (d, 6H). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 303 (MH^+).

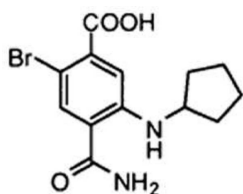
[1899] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(부틸아미노)벤조산.



[1900]

[1901] 단계 1 에서 프로판-1-아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13.43 (br s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 3H), 0.94 (t, 2H); $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 299, 301 (MH^+) (브롬 동위원소 패턴).

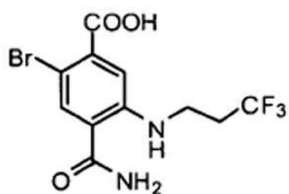
[1902] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(시클로펜틸아미노)벤조산.



[1903]

[1904] 단계 1 에서 시클로펜탄아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.81(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.83-3.82(m, 1H), 2.06-2.01(m, 2H), 1.77-1.65(m, 4H), 1.54-1.50(m, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 328(MH^+).

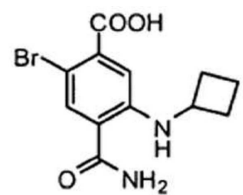
[1905] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]벤조산.



[1906]

[1907] 단계 1 에서 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.47 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 356 (MH^+).

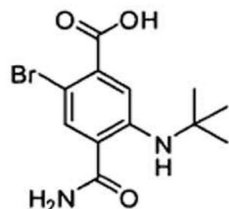
[1908] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-(시클로부틸아미노)벤조산.



[1909]

[1910] 단계 1 에서 시클로부탄아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.82 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 314 (MH^+).

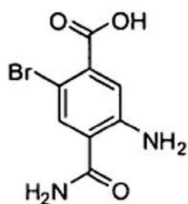
[1911] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1,1-디메틸에틸)아미노]벤조산:



[1912]

[1913] 단계 1 에서 1,1-디메틸에틸아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 315 (MH^+).

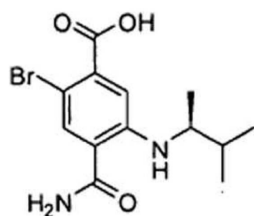
[1914] 5-아미노-4-(아미노카르보닐)-2-브로모벤조산:



[1915]

[1916] 1,1-디메틸에틸 3-아미노-4-(아미노카르보닐)벤조에이트 (시약 제조 29 의 단계 2)을 사용하여 단계 2만을 수행 하고, 그 다음, 표준 조건 하에서 산 촉매화된 tert-부틸 에스테르 가수분해를 수행하여 시약 제조 50 의 방법 에 따라 제조했다 (참조, Green and Wutts in Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Ed). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (bs, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.28 (bs, 2H). $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 260 (MH^+).

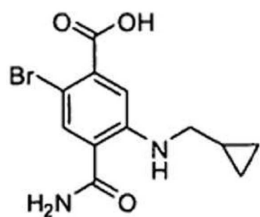
[1917] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(1S)-1,2-디메틸프로필]아미노}벤조산:



[1918]

[1919] 단계 1 에서 (1S)-1,2-디메틸프로필아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13.36 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS (EI): 330 (MH^+).

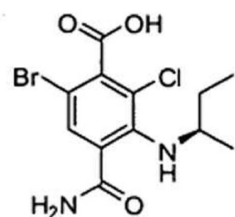
[1920] 4-(아미노카르보닐)-2-브로모-5-[(시클로프로필메틸)아미노]벤조산:



[1921]

[1922] 단계 1 에서 시클로프로필메틸아민을 사용하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{13}BrN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 314 (MH^+).

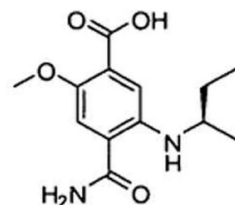
[1923] 4-(아미노카르보닐)-6-브로모-2-클로로-3-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산:



[1924]

[1925] 단계 1 에서 (1R)-1-메틸프로필아민을 사용하고, 그 다음 N-브로모숙신이미드, 그 다음 N-클로로숙신이미드를 사용하여 단계 2를 반복하고, 단계 3 및 4를 진행하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. $C_{12}H_{14}BrClN_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 350 (MH^+).

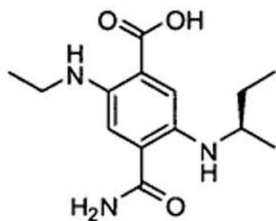
[1926] 4-(아미노카르보닐)-2-(메틸옥시)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산:



[1927]

[1928] 단계 1 에서 (1R)-1-메틸프로필아민을 사용하고, 에틸 2-브로모-4-시아노-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트의 에틸 4-시아노-2-히드록시-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트로의 전환 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364 에 기재된 방법에 따른) 및 표준 조건 하에서 아이오도메탄을 사용하는 추후의 메틸화에 의한 단계 2, 그 다음, 단계 3 및 4를 수행하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 12.79-12.74 (s, 1H), 8.03-7.95 (s, 1H), 7.60-7.52 (d, 1H), 7.35-7.28 (s, 1H), 7.26-7.24 (s, 1H), 6.85-6.81 (s, 1H), 3.72-3.70 (s, 3H), 3.31-3.29 (s, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.08-1.05 (d, 3H), 0.89-0.83 (m, 3H). $C_{13}H_{18}N_2O_4$ 에 대한 MS (EI): 267 (MH^+).

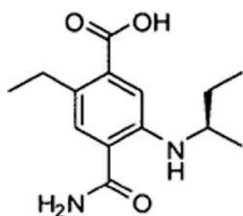
[1929] 4-(아미노카르보닐)-2-(에틸아미노)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산:



[1930]

[1931] 단계 1 에서 (1R)-1-메틸프로필아민을 사용하고, 그 다음 에틸 2-브로모-4-시아노-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트의 에틸 4-시아노-2-(에틸아미노)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트로의 전환 (단계 1 에 기재된 방법에 따른), 그 다음 단계 3 및 4를 진행하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. $C_{14}H_{21}N_3O_3$ 에 대한 MS (EI): 280 (MH^+).

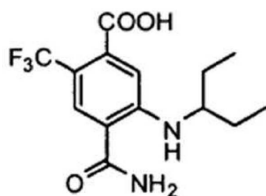
[1932] 4-(아미노카르보닐)-2-에틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조산:



[1933]

[1934] 단계 1 에서 (1R)-1-메틸프로필아민을 사용하고, 그 다음, 에틸마그네슘 클로라이드의 처리에 의한, 에틸 2-브로모-4-시아노-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트의 에틸 4-시아노-2-에틸-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}벤조에이트로의 전환에 의한 단계 2 (Synlett 1996, 5, 473-474 에 기재된 방법에 따른), 그 다음, 단계 3 및 4 로 진행하여 시약 제조 50 의 방법에 따라 제조했다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.06-1.15 (m, 6H), 0.89 (t, 3H). $C_{14}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 265 (MH^+).

[1935] 시약 제조 51: 4-(아미노카르보닐)-5-[(1-에틸프로필]아미노]-2-(트리플루오로-메틸)-벤조산:



[1936]

[1937] 단계 1: 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조산(10 g, 48.8 mmol)을 THF (100 ml) 및 메탄올(30 ml)에 현탁시키고, 빙욕에서 냉각했다. (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2 M 용액 32 ml)를 적가했다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 농축하여 메틸 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (정량적 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H); $C_9H_8F_3NO_2$ 에 대한 GCMS: 219 (M^+).

[1938] 단계 2: 메틸 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (~22 mmol)을 THF (100 ml)에 용해시키고, 혼합물에 질소를 15분 동안 살포했다. 구리 (I) 이오다이드 (4.14 g, 21.8 mmol) 및 디아이오도메탄 (8.8 ml, 109 mmol)을

첨가하고, 그 다음, 이소아밀 니트라이트 (8.8 mL, 66.2 mmol) 및 혼합물을 4시간 동안 환류, 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트 (2x1x)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 1:1 포화 중탄산나트륨 용액:1M 나트륨 티오설파이트 (2x1x) 및 염수로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 갈색 오일을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 2-40% 디클로로메탄)로 정제하여 메틸 4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (5.42 g, 16.4 mmol, ~75% 수율, 2 단계에 걸쳐)를 담황색오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.93 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{IO}_2$ 에 대한 GCMS: 330 (M^+).

[1939]

단계 3: 메틸 4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (1.65 g, 5.0 mmol)을 농축 황산 (6 mL)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각했다. 발연 니트르산 (4 mL)을 적가하고, 혼합물을 70°C에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 얼음(~100 mL)에 부었다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x1x)로 추출했다. 조합된 유기 부분을포화 중탄산나트륨 (2x1x), 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 2개의 위치이성질체인 메틸 4-아이오도-5-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (다수) 및 메틸 4-아이오도-3-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (소수)가 4:1의 비로 구성된 (1.7 g, 4.53 mmol, 91% 수율)을 얻었다. 목적 (다수) 이성질체에 대한 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}_4$ 에 대한 GCMS: 375 (M^+).

[1940]

단계 4: 아세트산 (20 mL) 중 단계3 (1.7 g, 4.53 mmol) 에서 얻은 메틸 4-아이오도-5-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (목적물) 및 메틸 4-아이오도-3-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 혼합물을 철 분말 (1.5 g, 26.8 mmol)로 45°C에서 2시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 갈색 오일을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2개의 위치이성질체인 메틸 5-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (다수) 및 메틸 3-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (소수)를 4:1의 비 (1.484 g, 4.30 mmol, 95% 수율)로 얻었다. 목적 (다수) 이성질체에 대한 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H); $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{INO}_2$ 에 대한 GCMS: 345 (M^+).

[1941]

단계 5: 단계 4 (392 mg, 1.14 mmol)에서 얻은 메틸 5-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (목적) 및 메틸 3-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 혼합물을 1,2-디클로로에탄 (12 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.73 mmol), 3-펜탄논(0.36 mL, 3.40 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (724 mg, 3.42 mmol)로 45°C에서 0.5시간 동안 처리했다. GCMS 는 목적 이성질체의 필요 생성물로의 완전한전환을 나타내었다. 45°C에서 추가 0.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1 N 수산화나트륨 (5 mL) 및 포화 중탄산나트륨으로 급랭시키고, 디클로로메탄으로 분할했다. 수성 부분을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로세정하고, 황산마그네슘 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10-40% 디클로로메탄)로 정제하여 순수한메틸 4-아이오도-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (330 mg, 0.795 mmol, 70% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.73-1.48 (m, 4H), 0.95 (t, 6H); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_2$ 에 대한 GCMS: 415 (M^+).

[1942]

단계 6: 메틸 4-아이오도-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (401 mg, 0.966 mmol)을 DMF (9 mL)에 용해시키고, 혼합물에 질소를 15분 동안 살포했다. 아연 시아나이드 (79 mg, 0.673 mmol) 및 테트라키

스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (100 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 5% 리튬 클로라이드 (2ml)으로 세정했다. 조합된 수성 와시(wash)를 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 갈색 반고형물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30-50% 디클로로메탄)로 정제하여 메틸 4-시아노-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (262 mg, 0.834 mmol, 86% 수율)을 무색 결정으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.7.71 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 0.96 (t, 6H); C₁₅H₁₇F₃N₂O₂ 에 대한 GCMS: 314 (M⁺).

[1943]

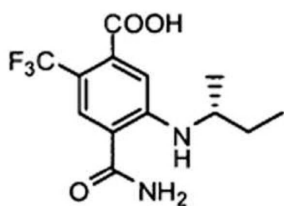
단계 7: 메틸 4-시아노-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (257 mg, 0.818 mmol)을 DMSO (2 ml)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 30% 과산화수소수 (0.2 ml) 및 탄산칼륨 (38 mg, 0.275 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 메틸 4-아미노카르보닐-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (정량적수율)을 황색 오일로서 얻었다. C₁₅H₁₉F₃N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 333 (MH⁺).

[1944]

단계 8: 메틸 4-아미노카르보닐-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (0.818 mmol)을 메탄올 (2 ml)에 용해시키고, 2M 수산화나트륨 (1 ml, 2 mmol)로 45℃에서 1.5시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 수성 잔류물을 얻고, 이를 에테르로 세정하고, 그 다음 빙욕에서 냉각하고, 1 N 염산으로 pH ~3 로 산성화했다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 그 다음 건조하여 4-아미노카르보닐-5-(펜탄-3-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (233 mg, 0.733 mmol, 90% 수율, 2단계에 걸쳐)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.13.5 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 0.87 (t, 6H); C₁₄H₁₇F₃N₂O₃ 에 대한 MS (EI): 319 (MH⁺).

[1945]

시약 제조 52: 4-(아미노카르보닐)-5-[(1R)-1-메틸프로필]아미노}-2-(트리플루오로메틸)벤조산:



[1946]

[1947]

단계 1: 4:1 비의 메틸 5-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (다수) 및 메틸 3-아미노-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (소수)의 혼합물 (실시예 51 의 단계 4 에서 제조됨) (1.08 g, 3.13 mmol)을 DMF (17 ml)에 용해시키고, 혼합물에 질소를 15분 동안 살포했다. 아연 시아나이드 (257 mg, 2.19 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (362 mg, 0.313 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 5% 리튬 클로라이드로 세정했다. 수성 와시(wash)를 에틸 아세테이트 (2ml)로 역추출했다. 조합된유기 부분을 10% 리튬 클로라이드 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서건조한 다음, 여과하고, 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 순수한 메틸 5-아미노-4-시아노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (556 mg, 2.28 mmol, 73% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.7.76 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H);

$C_{10}H_7F_3N_2O_2$ 에 대한 GCMS: 244 (M^+).

[1948]

단계 2: 메틸 5-아미노-4-시아노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (250 mg, 1.02 mmol)을 THF (6 ml)에 용해시키고, 혼합물에 질소로 15분 동안 살포했다. 구리 (I) 이오다이드 (195 mg, 1.02 mmol) 및 디아이오도메탄 (0.4 ml, 4.95 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 이소아밀 니트라이트 (0.4 ml, 3.01 mmol), 및 혼합물을 2.5시간 동안 환류, 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트 (2ml)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 1:1의 포화 중탄산나트륨 용액:1M 나트륨 티오설파이트 (2ml) 및 염수로 순차적으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 반고체를 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20-50% 디클로로메탄)으로 정제하여 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (174 mg, 0.49 mmol, 48% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); $C_{10}H_5F_3INO_2$ 에 대한 GCMS: 355 (M^+).

[1949]

단계 3: 메틸 4-시아노-5-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (174 mg, 0.49 mmol)을 디옥산 (2 ml)에 용해시키고, 질소를 15분 동안 살포했다. XANTPHOS (57 mg, 0.098 mmol), 탄산세슘 (350 mg, 1.07 mmol), (R)-sec-부틸아민 (0.1 ml, 0.986 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (45 mg, 0.049 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉관에서 95°C에서 20시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 농축하여 오렌지색 오일을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 5-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-시아노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (45 mg, 0.150 mmol, 31% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. $C_{14}H_{15}F_3N_2O_2$ 에 대한 GCMS: 300 (M^+).

[1950]

단계 4: (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-시아노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (45 mg, 0.150 mmol)을 DMSO (1 ml)에 용해시키고, 30% 수성 과산화수소 (0.05 ml) 및 탄산칼륨 (6 mg, 0.043 mmol)로 실온에서 2시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-아미노카르보닐-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (27 mg, 0.085 mmol, 57% 수율)을 얻었다. (R)-메틸 5-(sec-부틸아미노)-4-아미노카르보닐-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (27 mg, 0.085 mmol)을 메탄올 (1 ml)에 현탁시키고, 1M 수산화나트륨 (0.2 ml, 0.2 mmol)로 45°C에서 1시간 동안 처리했다. 디클로로메탄 (0.5 ml) 및 1M 수산화나트륨 (0.2 ml, 0.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 추가 1.5시간 동안 교반했다. 디클로로메탄 (0.5 ml) 및 1M 수산화나트륨 (0.2 ml, 0.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 추가 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 수성 잔류물을 얻고, 이를 빙욕에서 냉각시키고, 1 N 염산으로 pH ~2 로 산성화하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (2ml)로 추출했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과하고, 농축하여 4-(아미노카르보닐)-5-([(1R)-1-메틸프로필]아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (23 mg, 0.076 mmol, 89% 수율)을 얻었다. $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$ 에 대한 MS (EI): 305 (MH^+).

[1951]

시약 제조 53: 1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민:

[1952]

단계1: 물 (28 ml) 중 1,1,1-트리플루오로부탄-2-온 (5.0 g, 39.9 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (3.22 g, 46.3 mmol)의 용액에 물 (14 ml) 중 수산화나트륨 (1.84 g, 46.0 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 그 다음 혼합물을 4시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 디클로로메탄 (3ml:50 ml)로 추출하고, 조합된 유기 층을 물, 염수로 세정한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과 및 농축한 후, 10 cm Vigreux 칼럼 (b.p. 123-124°C)로 증류하여 (E)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-온 옥심 (2.50 g, 44.5 % 수율)을 맑은 액체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.18 (br s, 1H), 2.52 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).

[1953] 단계 2: 에틸 에테르 (40 ml) 중 1M 리튬 알루미늄 히드라이드의 용액에 에틸 에테르 (25 ml)에 실온에서 용해된 (E)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-온 옥심 (2.50 g, 17.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물의 첨가로 세심하게 급랭시키고, 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3회 50 ml), 무수 황산 나트륨 상에서 건조했다. 여과 후, 디옥산 중 4.0 M 수소 클로라이드(10 ml)을 첨가했다. 그 다음, 용액을 회전 증발시켜서 부피를 거의 80 % 가 되었고, 에틸 에테르(30 ml)을 첨가하여 침전물을 얻었다. 고형물을 여과로 수집하고, 건조하여 1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 염 (2.46 g, 85.6 % 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.30 (br s, 2H), 4.18 (m, 1H), 1.81 (q, 2H), 1.02 (t, 3H).

[1954] **HSP90 분석:**

[1955] HSP90 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 분석 프로토콜

[1956] HSP90 억제제의 IC₅₀ 값의 결정은 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 대체 결합 분석법을 이용하여 수행하였다. 상기 분석은 바이오틴화 젤다나마이신 프로브(바이오틴-GM) 및 His6가 붙은(His6-tagged) 인간 Hsp90 N-말단 ATP 결합 도메인(Hsp90N)을 사용한다. 시험 화합물을 DMSO 중에서 연속 희석하고, 0.5 μ l의 분주량(aliquot)을 검은 384-웰의 배지 결합 미량 역가 분석 플레이트(medium binding microtiter assay plate, Greiner)로 옮긴다. 결합 완충액(50mM Tris-HCl, pH 7.5, 1mM EDTA, 150mM NaCl, 0.1% Triton X-100, 0.05% BSA 및 1mM DTT) 중에서 80 nM 바이오틴-GM, 1 nM 항-His-Eu 키레이트 및 100 nM 스트렙타비딘 알로피코시아닌(SA-APC))을 혼합하여 제1시약을 제조하고, 10 μ l를 분석 플레이트의 3-24 컬럼으로 옮긴다. 제2시약은 결합 완충액 중에서 80 nM HSP90N을 혼합하여 제조하고, 10 μ l를 상기 분석 플레이트의 3-24 컬럼으로 옮긴다. 100% 억제 대조군으로서, 결합 완충액(10 μ l)을 1-2 컬럼에 첨가한다. 상기 플레이트를 상온에서 180분 동안 배양한다. LANCE[®] 분석 탐색 프로토콜 (LANCE[®] assay detection protocol)을 이용하여 엔비전 플레이트 리더(Envision plate reader, Perkin Elmer) 상에서 TR-FRET 신호를 측정한다. IC(50) 값을 다양한 물 농도의 화합물에 의한 HSP90N으로부터의 바이오틴-GM의 대체 백분율로서 계산한다.

[1957] 표 1 및 2에서의 화합물의 HSP90 억제 활성(IC₅₀ 값)을 시험하였고, 이들 화합물은 10,000 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 바람직한 군은 5,000 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 2,000 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 1,000 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 500 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 200 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 100 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 50 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다. 표 1의 화합물의 또 다른 바람직한 군은 25 nM 미만의 HSP90 IC₅₀ 값을 갖는다.

[1958] 약학적 조성물 예

[1959] 하기는 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형이다.

[1960] 정제 제형

[1961] 하기 성분을 직접 혼합하고 분할선이 하나인 정제(single scored tablet)로 압착한다.

표 3

[1962]

성분	정제당 함량, mg
화학식 I, II 또는 III	400
옥수수전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
유당	120
마그네슘 스테아레이트	5

[1963] 캡슐 제형

[1964] 하기 성분들을 직접 혼합하고 경피 젤라틴 캡슐(hard-shell gelatin capsule)에 넣는다.

표 4

[1965]

성분	정제당 함량, mg
화학식 I, II 또는 III	200
유당, 분무 건조	148
마그네슘 스테아레이트	2

[1966] 현탁액 제형

[1967] 하기 성분을 혼합하여 경구 투여를위한 현탁액을 형성한다.

표 5

[1968]

성분	함량
화학식 I, II 또는 III	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립상 설탕(granulated sugar)	25.5 g
솔비톨(70% 용액)	12.85 g
비검(Veegum) K (Vanderbilt사)	1.0 g
향미제	0.035 mL
착색제	0.5 mg
증류수	100 mL까지의 충분한 양

[1969] 주사가능한 제형

[1970] 하기 성분을 혼합하여 주사가능한 제형을형성한다.

표 6

[1971]

성분	함량
화학식 I, II 또는 III	1.2 g
아세트산 나트륨 완충액	0.4 M 2.0 mL
HCl (1 N) 또는NaOH (1 M)	적절한 pH까지의 충분한 양
물 (증류, 살균)	20 mL까지의 충분한 양

[1972] 물을 제외한, 상기 성분 모두를 혼합하여 교반하면서 60℃-70℃까지 가열한다. 그리고나서, 60℃의 충분한 양의 물을 첨가하여 격렬히 교반하면서 상기 성분을 유화시킨 다음, 물을 충분히 첨가하여 100g으로 맞춘다.

[1973] 좌제 제형

[1974] 본 명세서에 개시된화합물(화학식 I, II 또는 III)을 위테솔[®] H15(Witepsol[®] H-15, 포화 식물 지방산의 트리글리세라이드 Riches-Nelson사, 뉴욕)와 혼합하여 총 중량 2.5 g의 좌약을 제조하며, 상기 좌약은 하기 구성을 갖는다:

표 7

[1975]

성분	정제당 함량, mg
화학식 I, II 또는 III	500

위테솔® H-15	잔여(balance)
-----------	-------------

[1976]

앞서 말한 개시는 명확성과 이해를 위하여 도면 및 예에 의해 상세히 기술된다. 본 발명은 다양한 특정 및 바람직한 구체예와 기술을 참조하여 기술된다. 하지만, 본 발명의 의미 및 범주 내에서 많은 변이와 변형이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 첨부된 청구항의 범주 내에서 변화 및 변형이 이루어질 수 있음이 본 기술분야에서의 숙련자에게 자명할 것이다. 그러므로, 상기 설명은 예시적인 것이고 제한하는 것이 아닌 것으로 의도된다고 이해된다. 본 발명의 범주는, 따라서, 상기 설명을 참조로 하지 않고 결정되어야 하지만, 대신에 청구항의 등가물의 전체 범주와 더불어, 하기 첨부된 청구항을 참조로 하여 결정되어야 한다.